



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO**

**FACULTAD DE CIENCIAS BIOQUIMICAS Y FARMACEUTICAS**

**TRABAJO FINAL PARA LA CARRERA DE ESPECIALIZACIÓN EN  
BIOQUÍMICA CLINICA: ENDOCRINOLOGÍA**

**ENDOMETRIOSIS Y PROLACTINA**

**ALUMNA:** Bioquímica María Luciana Meucci

**DIRECTOR:** Bioquímica Laura Estela Boero

Rosario – Argentina

Año 2017

## **ENDOMETRIOSIS Y PROLACTINA**

**ALUMNA:** Bioquímica María Luciana Meucci

**FIRMA:**

**TITULO/S DE GRADO:** Bioquímica. Otorgado por la Universidad Nacional del Litoral

Este Trabajo Final es presentado como parte de los requisitos para optar al grado académico de Especialista en Bioquímica Clínica: Endocrinología, de la Universidad Nacional de Rosario y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta u otra Universidad. La misma contiene los resultados obtenidos en una investigación bibliográfica, bajo la dirección de la Doctora de la Universidad de Buenos Aires Laura Estela Boero, Especialista en Bioquímica Clínica, Área Endocrinología.

## **AGRADECIMIENTO**

Este trabajo final se lo dedico a toda mi familia, quienes estuvieron siempre apoyándome para cumplimentar con mi objetivo, y agradezco a mi directora, Laura E. Boero, por su constante predisposición y continua ayuda.

## **ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS**

ACO: Anticonceptivos orales

aGnRH: Agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofina

AINE: Antiinflamatorios no esteroides

ANGPT: Angiopoyetina

AP-1: Proteína activadora 1

ARNm: Ácido ribonucleico mensajero

ASRM: Sociedad Americana de Medicina Reproductiva

bp: Proteína de unión al PRLR

cAMP: 8-Br-cíclico adenosina monofosfato

CA-125: Antígeno de cáncer -125

CEE: Células del estroma endometrial

COX-2: Ciclooxygenasa-2

CXCR4: Receptor de quimioquinas 4

D1: Dominio de unión 1

D2: Dominio de unión 2

DEC: Dominio extracelular

DIC: Dominio intracelular variable

DIE: Endometriosis profundamente infiltrante

DIU: Dispositivo intrauterino

dPRL: Prolactina decidual

E<sub>2</sub>: Estradiol

ePRL: Prolactina extrahipofisaria

ER: Receptor de estrógenos

ERE: Elemento de respuesta para el receptor de estrógenos

ERH: Elementos de respuesta a la hipoxia

EVP: Examen vaginal pélvico

FBLN-1: Fibulina- 1

FKBP4: Proteína chaperona

FoxO1: Caja de horquillas O1

FSH: Hormona folículo estimulante

Gal-1: Galectina 1

GH: Hormona de crecimiento

GHR: Receptor de la Hormona de crecimiento

GM-CSF: Factor estimulante de colonias granulocítico-macrófagos

GnRH: Hormona liberadora de gonadotrofinas

HAND2: Los derivados de la cresta cardiaca y neural expresaron el transcrito 2

hGH: Hormona de crecimiento humana

HHA: Eje hipotálamo hipofiso adrenal

HIF-1 $\alpha$ : Factor-1 $\alpha$  inducible por hipoxia

20 $\alpha$ -HSD: 20 $\alpha$ -Hidroxiesteroide deshidrogenasa

Hoxa-10: Homeobox A10

hPRL: Prolactina humana

hPRLR: Receptor de prolactina humana

Hx: Hipoxia

I: Isoforma intermedia del PRLR

IFN $\gamma$ : Interferón-gamma

Ig: Inmunoglobulinas

IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina

IGFBP-1: Proteína 1 de unión al Factor de crecimiento similar a la insulina

IHC: tinción de inmunohistoquímica positiva

IL: Interleuquina

iNOS: Óxido Nítrico sintasa inducible

IRF-1: Factor regulador del interferón 1

JAK-2: Proteína janus quinasa 2

Jak-Stat: Activador de la transcripción

L: Isoforma larga del PRLR

LAK: Células Killer activadas por linfoquinas

LH: Hormona luteinizante

LIF: Factor inhibitorio de leucemias

LIF-R: Receptor para el LIF

L-Fas: Ligando de Fas

MAPK: Proteína quinasa activada por mitógeno

MCP-1: Proteína quimiotáctica 1 de monocitos

MEC: Matriz extracelular

MPA: Acetato de medroxiprogesterona

NCRs: Receptores naturales de citotoxicidad

NF- $\kappa$ B: Factor nuclear - $\kappa$ B

NK: Células Natural Killer

NNE: Enolasa I

NNE-Cr: Enolasa 1 urinaria corregida por la secreción de creatinina

P<sub>4</sub>: Progesterona

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno-1

PGE<sub>2</sub>: Prostaglandina E<sub>2</sub>

PGS: Prostaglandinas

PGP: Producto génico proteico

PI3K: Fosfoinositol quinasa 3

PIBF: Factor Bloqueante Inducido por Progesterona

PIF: factor inhibidor de la liberación de PRL.

PL: Hormona Lactógeno placentario

pPRL: Prolactina hipofisaria

PR: Receptor de progesterona

PRF: factor liberador de PRL.

PRL: Prolactina

PRLR: Receptor de Prolactina

RANTES: Citoquinas expresadas y secretadas por los linfocitos T que regulan su activación

S: Isoforma corta del PRLR

SDF-1: Factor 1 derivado de las células estromales

sVEGFR-1: Receptor VEGF soluble 1

TGF- $\beta$ : Factor de crecimiento transformante beta 1

TIDA: Neuronas del sistema tuberoinfundibular dopaminérgico

TM: Dominio transmembrana

TNF $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa

tPA: Activador del plasminógeno del tipo de tejido

TRH: Hormona liberadora de tirotrófina

TVUS: Ecografía transvaginal

uPA: Activador del plasminógeno tipo uroquinasa

uNK: Células natural Killer uterinas

VDBP-Cr: proteína ligante de vitamina D corregido para la creatinina

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

## INDICE

RESUMEN .....	1
INTRODUCCIÓN .....	3
OBJETIVOS: .....	5
OBJETIVO GENERAL .....	5
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	5
MATERIALES Y MÉTODOS .....	6
ENDOMETRIO .....	7
REGULACIÓN DEL ENDOMETRIO .....	9
REGULACIÓN Y MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN LA DECIDUALIZACIÓN.....	11
PRL .....	12
IGFBP-1 .....	13
HOXA-10 .....	13
FOXO1 .....	13
IL-11 .....	14
IL-15.....	14
FBLN-1 .....	14
HAND2 .....	14
REGULACIÓN DE LA ANGIOGÉNESIS DEL ENDOMETRIO HUMANO .....	15
VEGF .....	16
ANGIOPOYETINAS .....	16
SDF-1 .....	17
IL-8.....	17
ANGIOGENINA .....	18
QUIMIOQUINAS .....	18
ALTERACIONES DEL ENDOMETRIO .....	20
ENDOMETRIOSIS .....	21
ANTECEDENTES .....	22
CUADRO CLÍNICO .....	23
CLASIFICACIÓN.....	24
ETIOPATOGENIA .....	26
DIAGNOSTICO .....	29



TRATAMIENTO.....	33
ESTABLECIMIENTO DE LA ENFERMEDAD .....	35
ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD .....	40
PROLACTINA .....	41
CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LA PRL .....	42
ISOFORMAS DE PRL.....	43
RECEPTOR DE PRL (PRLR).....	46
REGULACIÓN DE PRL HIPOFISARIA .....	48
PRL EXTRA HIPOFISARIA.....	52
ACCIONES DE LA PROLACTINA .....	54
HIPERPROLACTINEMIA .....	56
ENDOMETRIOSIS Y PRL .....	58
CONCLUSIÓN .....	62
BIBLIOGRAFIA .....	63

## Índice de Ilustraciones

Figura 1- Anatomía del útero y su cuello. Adaptado de Cunningham y col. (9).....	8
Figura 2- Diagrama esquemático del ciclo menstrual humano que ilustra los cambios en el endometrio y las concentraciones circulantes de hormona sexual femenina. Adaptado de Okada y col. (12) .....	9
Figura 3 -Decidualización de células del estroma endometrial. Adaptado de Okada y col. (12).....	12
Figura 4 -Regulación de factores angiogénicos en las células del estroma endometrial humano. Adaptado de Okada y col. (12) .....	15
Figura 5- - Estructura de la PRL en humanos y en rata.Adaptado de Bernard y col. (125) .....	42
Figura 6 -Isoformas de prolactina: PRL de 23 y 16 kDa. Adaptado de Bernard y col. (125) .....	45
Figura 7- PRLR humanas y de ratón. Adaptado de Bernard y col. (125) .....	48
Figura 8- Regulación de la secreción de PRL. PIF: factor inhibidor de la liberación de PRL. PRF: factor liberador de PRL. TRH: hormona liberadora de la hormona tiroestimulante. Adaptado de LLamos y col. (139) .....	51
Figura 9- Estructura del gen de la PRL humana y variantes moleculares de PRL. Adaptado de Ben-Jonathan y col. (7) .....	53

## RESUMEN

El endometrio humano es la mucosa que recubre el interior del útero. La función primordial del endometrio es alojar el cigoto o blastocisto durante la fecundación. Para que esto ocurra son necesarios cambios en las células del estroma endometrial para que se produzca la decidualización. Las células decidualizadas producen sustancias bioactivas que contribuyen a la función endometrial, como la prolactina decidual, principalmente. A su vez el endometrio sufre un importante proceso angiogénico estrechamente controlado por una serie de factores angiogénicos y anti angiogénicos.

La secreción de quimioquinas se produce en respuesta al daño tisular y desempeñan un rol fundamental en direccionar el movimiento de las células mononucleares por todo el organismo, generando una respuesta inmune adaptativa, y contribuyendo a la patogénesis de una variedad de enfermedades, entre ellas la endometriosis. La endometriosis es una de las patologías del endometrio, se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. Las manifestaciones clínicas de la endometriosis son: dolor pélvico, dispareunia, dismenorrea, sangrado anormal, pero otras veces suele ser asintomática y manifestarse exclusivamente a través de la infertilidad. El grado de severidad de la enfermedad se establece mediante laparoscopia diagnóstica, clasificándose en distintos estadios. Se han postulado distintas teorías para explicar la patogenia de la endometriosis de las cuales la teoría de la menstruación retrograda es la más aceptada. Para que se establezca la enfermedad intervienen

factores genéticos, ambientales e inmunológicos y para su diagnóstico, se han implementado pruebas combinadas no invasivas, pero ninguna ha superado a la laparoscopia diagnóstica, considerándose la misma la prueba “Gold standard”. Con respecto al tratamiento hay distintas opciones terapéuticas dependiendo de la etapa de la endometriosis, deseos de embarazo, edad y sintomatología.

La prolactina, hormona polipeptídica, sintetizada por hipófisis y tejidos extrahipofisarios, presenta distintas isoformas, las cuales afectan su estabilidad, vida media, unión al receptor y actividad biológica. La unión de la PRL a su receptor activa varias vías de señalización, dando como resultado la diferenciación, proliferación, supervivencia y secreción.

Tanto la endometriosis como la hiperprolactinemia están asociadas con infertilidad, por lo tanto, una hipótesis atractiva es implicar los niveles elevados de PRL como causa de infertilidad en pacientes con endometriosis

## INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad benigna que afecta aproximadamente a un 10-15% de mujeres en la edad reproductiva y que se asocia frecuentemente a infertilidad. Se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, con ciertas características que lo hacen funcionalmente similar al tejido endometrial presente dentro del útero (1). La prevalencia, la incidencia y los factores de riesgo de endometriosis no son fáciles de establecerlos ya que la enfermedad transcurre por diferentes etapas encontrándose un amplio rango de datos en la literatura (2). Además, las mujeres con endometriosis presentan un deterioro de su salud y calidad de vida ya que se ven afectadas sus actividades generales, sus relaciones sexuales y no sexuales y su fertilidad. La fisiopatología de la endometriosis no es clara y la infertilidad asociada sigue siendo un serio problema para el ginecólogo.

La asociación entre los niveles de prolactina (PRL) y endometriosis es discutida. Sin embargo, diversos estudios reportaron niveles elevados de PRL en pacientes infértiles con endometriosis (3) (4) (5). Cunha-Filho y col. observaron que pacientes infértiles con endometriosis leve tenían mayor prevalencia de hiperprolactinemia y además una fase lútea inadecuada (6).

Se sabe que la PRL además de producirse en la adenohipófisis es sintetizada en otros tejidos del organismo como la decidua, el miometrio, tejido adiposo y células del sistema inmune entre otros y que el exceso de PRL se asocia con alteraciones menstruales, falta de ovulación, galactorrea e infertilidad (7).

Resulta en consecuencia de interés investigar en la bibliografía trabajos sobre endometriosis, PRL y que relacionen endometriosis con niveles de PRL, dado que ambas situaciones se asocian con infertilidad.

## **OBJETIVOS:**

### **Objetivo General**

- Realizar una revisión bibliográfica sobre endometriosis y PRL.

### **Objetivos Específicos**

Se proponen los siguientes objetivos específicos:

- Analizar trabajos en los cuales se investigue la asociación de endometriosis y PRL.
- Investigar en la bibliografía si existen en los distintos estadios de la endometriosis, diferencias en la secreción de PRL.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos científicos sobre endometriosis, PRL y la posible relación entre la patología y la hormona.

Se utilizaron los buscadores de PubMed Central y Scientific Electronic Library Online. Se revisaron los siguientes aspectos: Definiciones, epidemiología, etiología, factores de riesgo, clasificaciones, estadios clínicos, tratamientos, estructura de la hormona, síntesis, secreción, regulación, acciones en diferentes tejidos e hipersecreción.

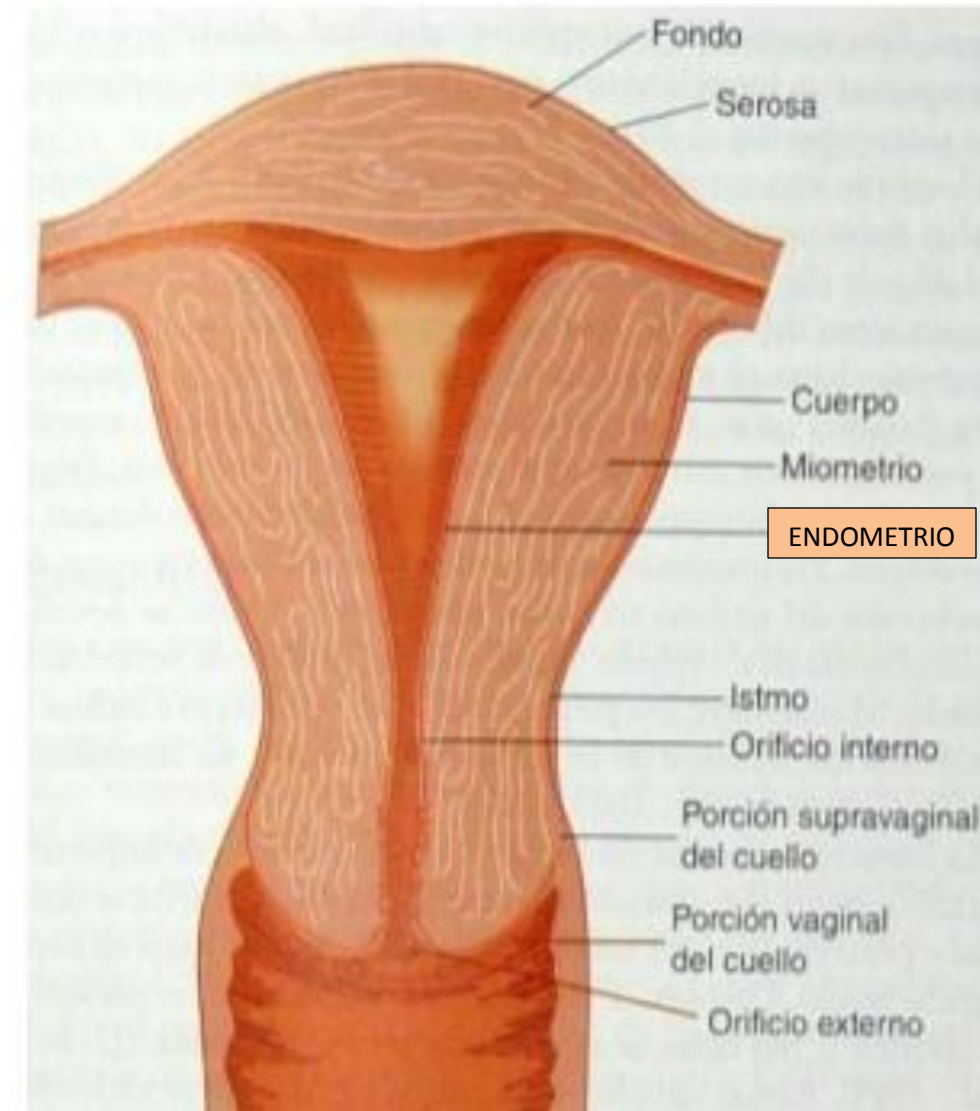
## ENDOMETRIO

El endometrio es la mucosa que recubre el interior del útero. **(Figura 1)** Consiste en un epitelio cilíndrico simple, con o sin cilios, presencia de glándulas y un estroma. Comprende una capa basal altamente vascularizada y con células que darán lugar a la otra capa del endometrio, la funcional. Esta última corresponde a la parte del endometrio que crece durante el ciclo menstrual y finalmente se descama y expulsa al exterior en la menstruación.

La función del endometrio es la de alojar al cigoto o blastocito después de la fecundación, permitiendo su implantación, es el lugar donde se desarrolla la placenta.

Durante el ciclo menstrual presenta alteraciones cíclicas en el funcionamiento de sus glándulas y desarrollo de vasos sanguíneos en preparación para la implantación del embrión humano (8).

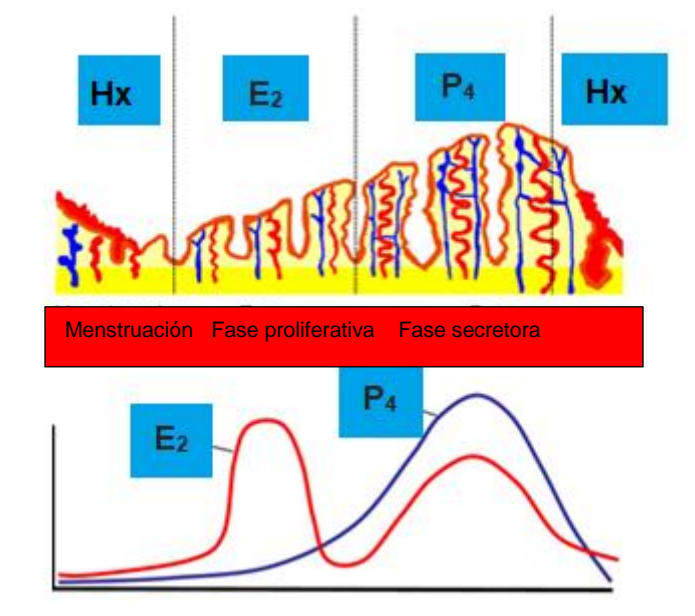




*Figura 1- Anatomía del útero y su cuello. Adaptado de Cunningham y col. (9)*

## REGULACIÓN DEL ENDOMETRIO

El ciclo menstrual de las mujeres es controlado con precisión por factores endócrinos, autocrinos y paracrinos que regulan el desarrollo folicular, la ovulación, la luteinización, la luteólisis y el crecimiento y diferenciación del endometrio (10). El endometrio humano experimenta una proliferación cíclica y una diferenciación controlada por una interacción secuencial y cuidadosamente programada de diversos factores ambientales, tales como hipoxia (Hx) o interacciones complejas de las hormonas sexuales femeninas, estradiol ( $E_2$ ) y progesterona ( $P_4$ ) durante el ciclo menstrual (11). **(Figura 2)**



*Figura 2- Diagrama esquemático del ciclo menstrual humano que ilustra los cambios en el endometrio y las concentraciones circulantes de hormona sexual femenina. Adaptado de Okada y col. (12)*

Estos ciclos de proliferación y diferenciación aseguran que el endometrio se encuentre en estado receptivo durante la “ventana de implantación”, a los pocos días del ciclo menstrual cuando un blastocisto puede estar disponible para el implante en el útero. Para que ocurra la implantación del embrión en el endometrio, es necesario que haya una perfecta sincronización entre ambos. Es un proceso complejo en el que intervienen diversos factores para favorecer la anidación del embrión. (10)

El termino receptividad endometrial se refiere a la capacidad del revestimiento uterino para aceptar y acomodar un embrión, lo que resulta en un embarazo exitoso (10).

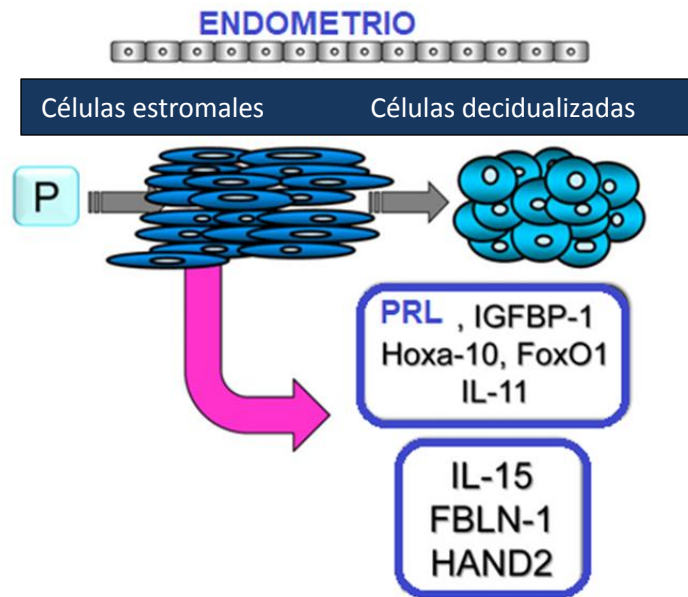
La decidualización del endometrio humano implica la diferenciación morfológica y funcional de las células del estroma endometrial humano (CEE) y resulta esencial para el establecimiento adecuado del embarazo (13). Este proceso se produce en el endometrio humano en respuesta a las hormonas esteroideas ováricas:  $E_2$  y  $P_4$ . La decidualización es esencial para la regulación coordinada de la invasión de trofoblasto y la formación de placenta, acompañada de un fenotipo único biosintético y secretor (14).

En la decidualización las CEE alargadas tipo fibroblastos, sufren una transformación morfológica, pasando de ser pequeñas y compactas, a células grandes poligonales con núcleo vesicular bien definido, aparato de Golgi desarrollado y laminillas paralelas de retículo endoplasmático (15).

## REGULACIÓN Y MECANISMOS MOLECULARES IMPLICADOS EN LA DECIDUALIZACIÓN

La  $P_4$  es un factor clave en el establecimiento y mantenimiento del embarazo en el endometrio humano. Los niveles inadecuados de  $P_4$  postovulatoria están asociados con la infertilidad y el aborto espontáneo recurrente. Las respuestas celulares están mediadas predominantemente por el receptor de  $P_4$  (PR), un miembro de la superfamilia de factores de transcripción inducibles por el ligando (13). Los estudios sobre ratones sin un gen PR funcional, han demostrado anomalías reproductivas pleiotrópicas y la incapacidad del endometrio a deciduar (16). La exposición de los cultivos primarios de CEE a la  $P_4$  durante 12 días, sola o en combinación con  $E_2$ , ha demostrado desencadenar la diferenciación morfológica y la expresión de marcadores deciduales como la PRL y la proteína 1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-1) (17).

Las CEE deciduizadas producen sustancias bioactivas que contribuyen a la función endometrial de forma paracrina / autocrina; estas incluyen entre otras la PRL, homeobox A10 (Hoxa-10), la caja de horquillas O1 (FoxO1) y la interleucina (IL) -11, IL-15, fibulina- 1 (FBLN-1), y los derivados de la cresta cardiaca y neural expresaron el transcrito 2 (HAND2) (13) (14) (17). **(Figura 3)**



*Figura 3 -Decidualización de células del estroma endometrial. Adaptado de Okada y col. (12)*

## PRL

La prolactina decidual (dPRL) es uno de los principales productos de las CEE decidualizadas. En términos de funciones durante el embarazo, se ha demostrado que la dPRL juega un papel importante en la represión de la expresión de IL-6 (citoquina proinflamatoria) y de la 20 $\alpha$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (20 $\alpha$ -HSD) a nivel transcripcional.

Debido a que la producción de IL-6 durante el embarazo puede comprometer la supervivencia fetal al desencadenar una respuesta inflamatoria, la inhibición de su expresión en la decidua por la PRL puede ser de gran importancia fisiológica. La enzima 20 $\alpha$ HSD cataboliza la P<sub>4</sub> a su forma inactiva y es clave para la disminución de los niveles de P<sub>4</sub> antes del parto. Sin embargo, durante el embarazo, es crucial que la 20 $\alpha$ HSD permanezca sin ejercer su función, tanto en el ovario (la fuente de

la P<sub>4</sub> y la decidua (el principal sitio de acción de la P<sub>4</sub>), lo que indica el papel de dPRL en estos tejidos durante este período (18).

Otras funciones postuladas incluyen la actividad autocrina para limitar la extensión de la diferenciación durante decidualización (19).

### IGFBP-1

IGFBP-1 es secretado por las células del estroma endometrial predecidualizadas / decidualizadas en el endometrio de la fase secretora tardía y la decidua del embarazo, es decir, bajo la acción de la progesterona. El regulador negativo primario de la expresión de IGFBP-1 es la insulina, inhibiendo la transcripción de IGFBP-1. La IGFBP-1 inhibe la unión al receptor y las acciones biológicas de IGF-1 en el endometrio y en células trofoblásticas humanas cultivadas. Estos hallazgos apoyan la opinión de que el sistema IGF tiene funciones autocrinas y paracrinas en la regulación de la proliferación y diferenciación endometrial (20).

### Hoxa-10

Hoxa-10 es un factor de transcripción que pertenece a la familia de genes *Hox*. Una falla de las células estromales para producir Hoxa-10 da lugar a una reacción decidual alterada y hace que estos úteros no sean receptivos a la implantación del embrión (21).

### FoxO1

FoxO1 muestra la presencia nuclear persistente durante la decidualización, lo que sugiere importantes actividades transcripcionales de su parte en las CEE. Otras pruebas han puesto de manifiesto que FoxO1 participa en la regulación de la expresión de PRL a nivel del promotor, subrayando la íntima asociación entre este factor y la decidualidad endometrial (22).

### **IL-11**

En las células del estroma endometrial humano, se cree que la IL-11 y su receptor controlan la expansión mitótica de las CEE favoreciendo su proliferación y diferenciación (23).

### **IL-15**

Varios estudios han sugerido que la IL-15 puede ser importante en la implantación de embriones. Se postula que la IL-15 juega un rol fundamental en el control de la proliferación y función de células natural Killer uterinas (uNK) y que las células uNK también intervendrían en la implantación (24) (25).

### **FBLN-1**

El FBLN-1 es el gen que codifica para la fibulina- 1, una proteína plasmática y de la matriz extracelular (MEC). La fibulina-1 desempeña un papel esencial en la remodelación de tejidos, afectando la adhesión celular, la migración, la proliferación y la diferenciación celular (26). Se une a diferentes constituyentes de la MEC como la fibronectina, laminina-1, fibrinógeno, nidógeno y proteoglicanos (27).

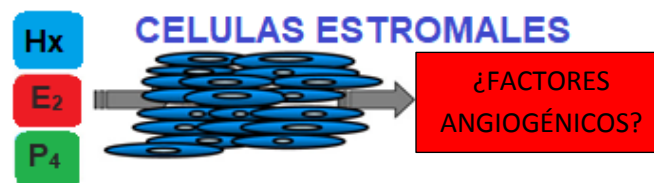
### **HAND2**

Informes recientes han demostrado que el gen HAND2 codifica para un factor de transcripción que juega un papel clave en la receptividad uterina. HAND2 también se induce en el útero del ratón durante la decidualización (28).

HAND2 codifica para un factor de transcripción que controla la activación y la represión de otras dianas genéticas durante la decidualización (12).

## REGULACIÓN DE LA ANGIOGENESIS DEL ENDOMETRIO HUMANO

A su vez, el endometrio sufre un importante proceso angiogénico estrechamente controlado por una serie de factores angiogénicos y anti angiogénicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el receptor VEGF soluble 1 (sVEGFR-1), la angiopoyetina (ANGPT), el factor 1 derivado de células estromales (SDF-1 / CXCL12), IL-8 y angiogenina (**Figura 4**) (29) (30).



	HIPOXIA	E	E+P
VEGF	↑↑	↑↑	→
ANGPT1	↓	↓	→
ANGPT2	→	→	↓↓
ANGPT2/ ANGPT1	↑	↑	↓↓
SDF-1	↓	↑↑	→
IL-8	→	→	↓
Angiogenina	↑	→	↑

*Figura 4 -Regulación de factores angiogénicos en las células del estroma endometrial humano. Adaptado de Okada y col. (12)*



## VEGF

El VEGF se asocia a regeneración postmenstrual de endometrio y estimula la proliferación, permeabilidad, migración y ensamblaje de células endoteliales en tubos capilares (31).

Se ha demostrado que la hipoxia induce la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de VEGF mediante la activación del factor-1 $\alpha$  inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ) en la CEE humana (32).

En cultivos de CEE, el E2 induce la producción de VEGF a través del receptor de estrógenos (ER) en CEE y las progestinas actúan como regulación negativa disminuyendo los receptores para estrógenos (33) (34).

## Angiopoyetinas

Las angiopoyetinas (ANGPT) pertenecen a una familia de proteínas angiogénicas estructuralmente relacionadas de aproximadamente 70 KDa de tamaño. Las principales angiopoyetinas (ANGPT-1 Y ANGPT-2) están involucradas en la formación de la vasculatura durante la vasculogénesis, que es la formación de los vasos sanguíneos a partir de células endoteliales progenitoras que migran y se fusionan con otras células endoteliales progenitoras y se diferencian en células endoteliales mientras forman nuevos vasos. ANGPT1 aumenta la asociación de células endoteliales con pericitos y células de músculo liso vascular para estimular la maduración de los vasos sanguíneos recién formados. Por el contrario, ANGPT2 es un antagonista natural de ANGPT1. El equilibrio entre la expresión de ANGPT1 y ANGPT2 es importante para la angiogénesis (proceso de extensión de vasos ya formados por gemación de nuevos capilares a través de la migración y proliferación de células endoteliales previamente diferenciadas) (35).

Los aumentos en la relación ANGPT2 / ANGPT1 están asociados con la formación de nuevos vasos sanguíneos. En CEE humanas, la hipoxia reduce la expresión del ARNm y la producción de proteínas de ANGPT1, mientras que la producción de ANGPT2 no se ve afectada. Esto da como resultado un aumento de la relación ANGPT2 / ANGPT1. Con respecto a los efectos de las hormonas esteroideas, E<sub>2</sub> indujo simultáneamente la producción de VEGF y suprimió la producción de ANGPT1, lo que resultó en un aumento de la relación ANGPT2 / ANGPT1 en la CEE humana. El acetato de medroxiprogesterona (MPA) o el E<sub>2</sub> más MPA han demostrado reducir la producción de ANGPT2 y sostener los niveles de ANGPT1, lo que resulta en una disminución de la relación ANGPT2 / ANGPT1 (36).

#### **SDF-1**

SDF-1 es un miembro de la familia de quimioquinas y es un factor estimulador de crecimiento de células pre B. Desempeña un rol fundamental en la proliferación endometrial, implantación de embriones y reclutamiento de leucocitos en el endometrio. Los efectos de SDF-1 están mediados por su interacción con el receptor de quimioquinas 4 (CXCR4), el único receptor fisiológico para SDF-1 (37) (38).

La Hx atenúa la expresión y la producción de SDF-1 en CEE de una manera dependiente del tiempo y el E<sub>2</sub> mejora la producción de SDF-1 en CEE de una manera dependiente del tiempo y de la dosis (32) (38).

La MPA y la P<sub>4</sub> antagonizan la producción de SDF-1 estimulada por E<sub>2</sub> de una manera dosis-tiempo dependiente (34).

#### **IL-8**

La IL-8 es un miembro de la superfamilia de quimioquinas y es quimiotáctica para células NK, neutrófilos, linfocitos T e induce la angiogénesis (39).

La observación de que IL-8 aumenta el crecimiento y la adhesión de CEE a matrices extracelulares sugiere que promueve la unión de los implantes endometriales durante la patogénesis de la endometriosis, dados los altos niveles de IL-8 en el líquido peritoneal endometrial (40). La P<sub>4</sub> inhibe la expresión de IL-8 por CEE, mientras que la Hx no modifica su producción (41).

### Angiogenina

El ARNm de la angiogenina y la proteína se incrementan durante la fase secretora media y tardía del ciclo menstrual. Como la angiogenina estimula la proliferación de células del músculo liso vascular y células endoteliales, se ha sugerido que la angiogenina puede participar en el proceso de espesamiento de las arteriolas durante la fase secretora del ciclo menstrual (42).

## QUIMIOQUINAS

Las quimioquinas son moléculas que dirigen la migración celular y leucocitaria, que alteran la expresión de moléculas de adhesión celular y los componentes adicionales de la MEC. Son proteínas de bajo peso molecular (de aproximadamente 70 aminoácidos). Intervienen en una amplia variedad de procesos fisiológicos y patológicos fundamentalmente en procesos inmunitarios e inflamatorios (43).

Las quimioquinas son secretadas por células endoteliales activadas y muchos otros tipos de célula en respuesta a daño tisular. Se sabe que desempeñan un rol fundamental en direccionar el movimiento de las células mononucleares por todo el organismo, generando una respuesta inmune adaptativa, y contribuyendo a la

patogénesis de una variedad de enfermedades. Algunas quimioquinas, especialmente las CXCL8, CCL2 y CCL5, tienen el potencial para ser utilizadas como marcadores en patologías del endometrio como la endometriosis (44). Existe evidencia de que las hormonas esteroides sexuales pueden afectar directamente y / o indirectamente la expresión de una variedad de quimioquinas durante el ciclo menstrual (45).

## ALTERACIONES DEL ENDOMETRIO

Entre las alteraciones uterinas más frecuentes que afectan al endometrio encontramos:

- **Endometriosis:** crecimiento de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, como en los ovarios, trompas de Falopio, cavidad pélvica o incluso en la vejiga.
- **Pólipos endometriales:** tejido que sobresale del endometrio y que contiene abundantes vasos sanguíneos y glándulas endometriales.
- **Miomas o fibromas endometriales:** tumores benignos no cancerosos que crecen en el miometrio uterino.
- **Hiperplasia endometrial:** proliferación de glándulas en la mucosa endometrial.
- **Hipertrofia endometrial:** engrosamiento o aumento excesivo del espesor endometrial.
- **Cáncer de endometrio, neoplasia endometrial o adenocarcinoma:** crecimiento de células malignas en el tejido endometrial. Es el tipo más común de cáncer uterino (46).

## ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es una enfermedad crónica benigna que afecta a mujeres en edad reproductiva y frecuentemente se asocia con infertilidad (1). A pesar de esta aparente asociación, los mecanismos por los cuales la endometriosis puede causar infertilidad todavía no son certeros (46).

Se caracteriza por la presencia de tejido endometrial (glándulas y estroma) fuera de la cavidad uterina y es diagnosticada en aproximadamente un 20 a un 68% de las mujeres en estudio de infertilidad (47).

Es una de las causas más comunes de infertilidad y dolor pélvico crónico. Afecta a 1 de cada 10 mujeres en edad reproductiva (48).

Aunque la prevalencia exacta de endometriosis en la población general es desconocida se estima que entre el 20 y 90% de mujeres con dolor pélvico y/o infertilidad presentan esta enfermedad (49).

De manera similar a otras enfermedades crónicas comunes, tales como la diabetes mellitus y el asma, la endometriosis es posiblemente heredada de manera poligénica y tiene una etiología compleja y multifactorial. Hay un aumento de siete veces en la incidencia de la endometriosis en los familiares de las mujeres con esta enfermedad en comparación con las mujeres libres de la enfermedad (50).

El aspecto más sorprendente de la endometriosis es su dependencia de los estrógenos para el crecimiento (51).

La endometriosis causa infertilidad al alterar la anatomía o la función de trompas y también la disminución de la calidad del huevo, la calidad del embrión, y la tasa de implantación (48).

## ANTECEDENTES

La primera referencia a esta enfermedad aparece en 1690, cuando el médico alemán Daniel Shroen describió la presencia de unas “úlceras” peritoneales que aparecían en la superficie de la vejiga, intestino y la superficie del útero en mujeres en edad reproductiva. En el siglo XVIII, los médicos describieron una asociación de las cicatrices, el daño tisular y el dolor pélvico. Con los avances en microscopía, los investigadores del siglo XIX identificaron el crecimiento de tejido endometrial ectópico (52).

En el siglo pasado, varias teorías han sido promulgadas para explicar la aparición de las lesiones endometriósicas (53). Más recientemente, varios grupos de investigadores se han enfocado en aspectos del sistema inmune y factores peritoneales locales que puede estar involucrados tanto en la histogénesis de la endometriosis como en su relación con la infertilidad (52).

## CUADRO CLÍNICO

La endometriosis se manifiesta principalmente a través dolor pélvico. El dolor pélvico crónico se presenta como la dismenorrea secundaria o dispareunia (o ambos) y es el síntoma principal en la endometriosis (54) (55).

Aproximadamente un tercio de las pacientes con endometriosis son asintomáticas (56). La dismenorrea secundaria puede variar desde un dolor sordo al dolor pélvico severo y puede ser unilateral o bilateral. La dispareunia asociada a endometriosis se describe como un dolor profundo en la pelvis (54).

El sangrado anormal es un síntoma observado en un 15 a 20 % de las mujeres (56). Estos síntomas se producen como consecuencia del sangrado cíclico de los implantes peritoneales con la consiguiente inflamación, formación de adherencias y retracción entre estos y los tejidos vecinos. En otras ocasiones suele ser asintomática y manifestarse exclusivamente a través de la infertilidad (57).



## CLASIFICACIÓN

El grado de severidad de la enfermedad se establece durante la exploración quirúrgica, mediante laparoscopia diagnóstica, en la cual se observan los tipos de lesiones y la extensión de estas en la cavidad pelviana. La clasificación de la endometriosis más utilizada en la actualidad es la de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM, 1996) (58). Esta se basa en la localización de lesiones, su diámetro, profundidad y densidad de las adherencias determinadas por laparoscopia, otorgando una serie de puntos en función de estos parámetros. De forma resumida, se clasifica la enfermedad en:

- Estadio I (mínima): enfermedad superficial aislada en la superficie peritoneal sin adherencias significativas.
- Estadio II (leve): enfermedad superficial dispersa en la superficie peritoneal y ovarios con agregaciones menores a 5 cm, sin adherencias.
- Estadio III (moderada): enfermedad multifocal tanto superficial como invasiva, que puede estar asociada con adherencias que involucran trompas de Falopio y ovarios.
- Estadio IV (severa): enfermedad multifocal e invasiva que incluye implantes múltiples, superficiales y profundos con grandes endometriomas ováricos. Usualmente se observan adherencias membranosas extensas.

Se ha propuesto un nuevo sistema de clasificación llamado “Índice de Fertilidad de la Endometriosis”, que incorpora al puntaje de ASRM, factores relacionados con la historia de infertilidad de la paciente y el estado de los órganos reproductivos al terminar la cirugía. Este sistema tiene la capacidad de predecir las tasas de embarazo a continuación del tratamiento quirúrgico y permite la identificación de pacientes con pronóstico favorable para lograr un embarazo en forma natural (59).

## ETIOPATOGENIA

Las diferentes observaciones respecto a la etiopatogenia se pueden resumir en 5 teorías, que a su vez se pueden subdividir en dos grupos según que el origen de los implantes proceda de endometrio uterino o extrauterino.

### **1) Origen de la endometriosis de endometrio uterino**

#### **1. 1. Teoría de la menstruación retrógrada**

Es la teoría más ampliamente aceptada. Fue propuesta en 1920 por Sampson. La menstruación asciende a través de las trompas de Falopio, posiblemente por un gradiente de presión originado por contracciones uterinas disnéticas y desemboca en la cavidad peritoneal, aquí pueden implantarse, crecer e invadir estructuras pélvicas. Representan un autotrasplante, en la que el tejido endometrial normal se trasplanta a una localización ectópica en el organismo (60).

La probabilidad de este evento está influenciada epidemiológicamente por cualquier factor menstrual, reproductivo o personal que incrementaría la contaminación pélvica por el endometrio regurgitado, como la edad temprana de la menarquia o una larga duración de los flujos menstruales y biológicamente por cualquier alteración en el metabolismo, nivel que favorece el proceso gradual de la implantación celular y el crecimiento en las ubicaciones ectópicas (61).

Estas células se unen al peritoneo pélvico y bajo la influencia hormonal crecen como injertos homólogos (62).

Los patrones reproductivos y menstruales de la mujer han cambiado mucho, la disminución de la edad de la menarquia, el número de embarazos, la duración de la lactancia materna y el retraso del primer parto, conducen a un aumento del

número total de ovulaciones y menstruaciones que tiene una mujer dentro de su ciclo de vida reproductiva. Por lo tanto, la probabilidad de desarrollar una enfermedad directamente causada por la menstruación podría ser mayor en la actualidad. De hecho, los flujos menstruales regulares y abundantes aumentan el riesgo de endometriosis (63).

## **1.2. Teoría de la diseminación hematógica o linfática del tejido endometrial (Teoría de Halban)**

La teoría de Halban sugiere que la endometriosis a distancia se produce a través de la infiltración vascular o linfática de células viables de endometrio. Esta teoría explica las lesiones de endometriosis raras que ocurren en sitios extrapélvicos, como cerebro y pulmón, pero no explica la lesión pélvica común. Por lo tanto, por sí sola no es capaz de resolver la capacidad de adhesión y progresión de este (64) (65).

## **2) Origen de la endometriosis de endometrio extrauterino**

### **2.1. La teoría metaplasia celómica (Teoría de Meyer)**

La teoría de la metaplasia celómica postula una transformación del epitelio peritoneal en el epitelio endometrial por mecanismos desconocidos. Ambos tejidos, el peritoneal y el endometrio parecen tener un precursor embriológico común que es el epitelio celómico. El aumento en la producción de estrógenos induce a estas células maduras de la superficie peritoneal o del ovario a someterse a la metaplasia en las células de endometrio en la pubertad (64).

La demostración experimental de esta teoría ha sido difícil. Los agentes causales de esta metaplasia son poco conocidos, se proponen a las dioxinas como posible agente químico externo que actúa como disruptor endocrino. Esta teoría

podría explicar por qué, aunque la mayoría de las mujeres tienen algún grado de la menstruación retrógrada sólo un pequeño porcentaje tiene endometriosis, así como la presencia de la enfermedad en ausencia de la menstruación (66).

## **2.2. Teoría de las células madre endometriales.**

Es una de las teorías más recientes y propone que las células madres en la circulación procedentes de médula ósea o de la capa basal del endometrio podrían diferenciarse en tejido endometrial en distintas localizaciones incluso a distancia. Esta teoría se explicaría por qué pueden tener endometriosis mujeres sin útero, hombres con cáncer de próstata y tratamientos con dosis elevadas de estrógenos (54) (67) (68).

## **2.3. Teoría de los restos Müllerianos.**

La teoría de la migración de los conductos de Müller propone que las células residuales en el recorrido durante el desarrollo embrionario mantienen la capacidad de desarrollar lesiones endometriósicas influenciadas por estímulo estrogénico durante la pubertad o en respuesta a moléculas que mimeticen a los estrógenos. Hallazgos recientes han demostrado la presencia de endometrio ectópico en fetos femeninos a nivel del tabique rectovaginal, fondo de saco de Douglas, pared posterior o el interior de la pared del útero, y a nivel de la *muscularis mucosae* de la pared del recto (54) (66) (67).

## DIAGNÓSTICO

La presencia o ausencia de los clásicos antecedentes, síntomas, exámenes o resultados de laboratorio, no pueden confirmar ni descartar la endometriosis (69).

Las ecografías ginecológicas (transvaginal o pelviana) son fundamentales cuando se sospecha de esta patología. Hallazgos ecográficos, como útero en retroversión fija, ovarios adheridos a la pared pelviana o a la cara posterior del útero o entre sí, son indicadores indirectos de endometriosis. En la actualidad se considera que el diagnóstico definitivo de la endometriosis solo se establece por visualización directa de las lesiones por laparoscopia diagnóstica, estadificación (clasificación de la ASRM) y biopsia de las lesiones presentes. La laparoscopia diagnóstica es costosa y conlleva riesgos quirúrgicos por ser una prueba invasiva. Por este motivo se han estudiado combinaciones de pruebas diagnósticas no invasivas, incluyendo muestras de orina, sangre y marcadores endometriales, que reducirían los riesgos quirúrgicos asociados, aumentaría la accesibilidad diagnóstica y mejoraría los resultados del tratamiento (70).

La definición de "no invasivo" varía entre los diccionarios médicos, pero se refiere a un procedimiento que no implica la penetración de la piel o la entrada física al cuerpo (71). Aunque la imagen intracavitaria y las pruebas que involucran venopunción o muestreo endometrial son invasivas por esta definición, en comparación con la cirugía diagnóstica para la endometriosis, estas pruebas generalmente se consideran "no invasivas" o "mínimamente invasivas". Se realizaron un total de 11 ( once) combinaciones de pruebas diagnósticas, de las cuales 7 (siete) fueron evaluados por su valor en la detección de la endometriosis

pélvica, las restantes pruebas se usaron para evaluar endometriosis profundamente infiltrante (DIE) o endometrioma (72).

**Pruebas para el diagnóstico de cualquier endometriosis pélvica:**

**a. IL - 6 (> 15,4 pg / ml) [suero] + Producto génico proteico (PGP) 9,5**

**[endometrial]:** La definición de la prueba positiva fue un valor de corte mayor a 15,4 pg / ml para IL-6 y tinción de inmunohistoquímica positiva (IHC) para PGP 9,5 en la capa funcional de endometrio. El PGP 9,5 es una proteína que se encuentra en el citoplasma de células neuroendocrinas, por lo una tinción positiva confirma la presencia de fibras nerviosas, las mismas se encuentran ausentes pacientes sin endometriosis (73).

**b. CA-125 [suero] (> 35 U / ml) + aromatasa P450 [endometrio]:** La prueba fue positiva cuando el nivel de CA-125 fue superior a 35 U / ml y IHC endometrial positiva para la aromatasa (74).

**c. Proteína ligante de vitamina D corregido para la creatinina (VDBP-Cr) [urinario] x CA-125 [suero] (> 2755):** La prueba se consideró positiva cuando una multiplicación del nivel urinario de VDBP-Cr por el nivel de CA-125 en suero fue superior a 2755 (75).

- d. **Enolasa 1 urinaria corregida por la secreción de creatinina (NNE-Cr) [orina] + CA-125 [suero] (> 27,23):** La prueba positiva fue definida como una suma aritmética del NNE-Cr y del nivel de CA-125 en suero por encima de 27,23 (76).
- e. **Historial (dismenorrea y dispareunia) + Examen pélvico vaginal (EVP) + Ecografía transvaginal (TVUS):** Combinación de historia, EVP y TVUS para detectar endometriosis pélvica. La prueba se consideró positiva cuándo:
- 1) la historia clínica fue positiva para dismenorrea y dispareunia. La gravedad del dolor se evaluó utilizando una escala analógica visual que varió de uno a diez con una puntuación de uno considerado como "sin dolor";
  - 2) El EVP se utilizó para detectar la presencia de dolor pélvico, un útero retrovertido fijo, ligamentos uterosacros blandos y nódulos profundamente infiltrantes en los ligamentos uterosacra o en el callejón sin salida;
  - 3) TVUS demostró «ovarios fijos», definidos cuando los ovarios no se movían libremente sobre los vasos ilíacos internos (77).
- f. **Historial (longitud de la menstruación) + CA-125 [suero] (> 35 U / ml) + Leucocitos [endometrio]:** La prueba diagnóstica para la endometriosis incluyó lo siguiente:
- 1) historia clínica (duración de la menstruación).
  - 2) El CA-125 sérico con valor de corte superior a 35 U / ml.
  - 3) Leucocitos endometriales (CD3 +, CD16 +, CD3-HLADR-, CD3-CD45RA-, CD3 + CD16-, CD3 + CD56-CD56-CD16 + CD16b +) con un corte específico para cada subconjunto de leucocitos (78).



**g. Historia (paridad, uso pasado del dispositivo intrauterino (DIU), endometriosis pasada, consumo de alcohol, dispareunia) + CA-125**

**[suero]:** El modelo diagnóstico, incluía datos clínicos: paridad, siempre tuvo un DIU, antecedentes de endometriosis, consumo de alcohol, dispareunia y el valor en suero de CA-125, valor de corte no especificado (79).

Una de las pruebas de combinación que calificaron para una prueba de reemplazo para detectar endometriosis fue PGP 9.5 de endometrio en combinación con la determinación de IL-6 (la sensibilidad de la prueba fue 1,00 y la especificidad 0,93), pero esta prueba combinada aún no ha alcanzado los criterios de uso de rutina como una prueba diagnóstica poco invasiva en la práctica clínica, como se demostró en la revisión de biomarcadores endometriales (80).

## TRATAMIENTO

Las opciones terapéuticas dependen de los síntomas de la paciente, sus deseos de fertilidad futura, la etapa de la enfermedad y de la edad (81).

- **Tratamiento expectante:** En pacientes asintomáticas, con molestias leves o mujeres infértiles con endometriosis mínima o leve, el tratamiento expectante podría ser el apropiado (82).
- **Terapia analgésica:** incluye los antiinflamatorios no esteroides (AINE), y fármacos inhibidores de la prostaglandina sintetasa (81). Los AINE inhiben las ciclooxigenasas (COX-2) con la consiguiente inhibición de la producción de prostaglandinas (PGS) y el alivio de los cólicos (57).
- **Tratamiento hormonal:** El objetivo es interrumpir los ciclos de estimulación y sangrado del tejido endometriósico:
  1. Anticonceptivos orales (ACO, combinación estrógenos y progestágenos): tienen buenos resultados en el alivio de los dolores, pero no se conoce su acción sobre la lesión endometriósica (83).
  2. Agentes progestacionales: generan un ambiente hormonal acíclico hipoestrogénico por supresión de las gonadotrofinas, inhibiendo la ovulación y produciendo decidualización y atrofia endometrial y de la lesión endometriósica (84).
  3. Danazol: Es un derivado sintético de 17-alfa-etinil testosterona. Se une a los receptores intracelulares y a las globulinas ligadas a las hormonas sexuales y esteroides. Biológicamente puede ser considerado un andrógeno débil y un agonista glucocorticoide. Actúa a nivel hipotalámico

inhibiendo la liberación de gonadotrofinas, lo que inhibe el pico de la hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) a mitad del ciclo. Además, inhibe la síntesis de esteroides ováricos y crea un ambiente hipoestrogénico y junto con sus efectos androgénicos, impide el crecimiento del tejido endometriósico (82). Su uso es limitado en la endometriosis debido a sus numerosos efectos secundarios, entre los cuales destacan los cambios de voz irreversibles, la retención de líquidos, el hirsutismo y el acné. Estos efectos adversos están relacionados con sus propiedades androgénicas e hipoestrogénicas (85).

4. Agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofina (aGnRH): con su administración continua se suprime la secreción de las gonadotrofinas, lo que elimina la esteroidogénesis ovárica y suprime los implantes endometriales. Pese a su excelente respuesta en el tratamiento del dolor asociado a endometriosis, su uso se limita a seis meses por los efectos adversos del estado hipoestrogénico (81) (82).

- **Tratamiento quirúrgico:** la indicación más frecuente de cirugía es el hallazgo de endometriosis en la laparoscopia diagnóstica ante la ausencia de respuesta al tratamiento médico empírico o una contraindicación para éste. El tratamiento quirúrgico se divide en dos operaciones, la conservadora, la cual consiste en resección o la destrucción de los implantes de endometrio y la otra es la definitiva que consiste en la extirpación de ambos ovarios, el útero y todos los focos visibles ectópicos de la endometriosis (84).

## ESTABLECIMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Para que se desarrollen los implantes endometriósicos, intervienen una serie de factores (genéticos, biológicos e inmunológicos) que ayudan al establecimiento y desarrollo de la enfermedad (86).

### **a. Predisposición genética**

La enfermedad tiene una etiología compleja, hay una fuerte influencia de factores genéticos y ambientales, por lo que se dificulta establecer los genes alterados. Se han establecido locus de susceptibilidad de padecer la enfermedad en las regiones cromosómicas 10q26 y 7p15 (54). Los factores genéticos contribuyen aproximadamente a la mitad de la variación en el riesgo de endometriosis, con una estimación de heredabilidad del 51%. En los últimos años se han estudiado grupos de genes que pueden intervenir en el desarrollo de la endometriosis como son los genes WNT4, CDKN2B-AS1 y GREB1 (87) (88).

### **b. Dependencia hormonal**

La endometriosis es una enfermedad dependiente de los estrógenos. El E<sub>2</sub> es producido por los tejidos esteroideogénicos y localmente por los implantes endometriósicos, gracias a la expresión de aromatasa P-450 (enzima que convierte los andrógenos en estrona y estradiol) y la 17 β hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, a diferencia del endometrio normal, que no expresa aromatasa P450. El E<sub>2</sub> aumenta la actividad de la COX-2 en las células endometriales del útero, originando una retroalimentación positiva que acentúa los efectos estrogénicos sobre la producción de endometriosis (89).

Los ER  $\alpha$  y  $\beta$  se expresan en forma diferente, debido a una metilación deficiente del promotor de ER $\beta$ , dando lugar a una sobreexpresión patológica de ER $\beta$  en la endometriosis, favoreciendo un mayor ambiente estrogénico (90).

### **c. Resistencia a progesterona**

El tejido endometrial normal produce abundante 17 $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (enzima encargada de convertir E<sub>2</sub> a estrona) en respuesta a la progesterona, asegurando la atenuación de los efectos estrogénicos a nivel endometrial durante la fase lútea, por el contrario, en los pacientes con endometriosis existe un déficit de estas enzimas por lo que hay una resistencia relativa a la progesterona que impide la atenuación del estímulo estrogénico (91).

Se han demostrado concentraciones elevadas de prostaglandina E 2 (PGE2) en el flujo menstrual de pacientes dismenorreicas, como así también un incremento de la COX-2 (enzima responsable de la producción de PGE2) en el epitelio endometrial de pacientes con la enfermedad (92).

La mayor expresión de ER $\beta$  a su vez suprime la expresión de ER $\alpha$  y disminuye la inducción mediada por E<sub>2</sub> del PR en células endometrióticas. Este mecanismo parecería contribuir a la resistencia a las acciones selectivas de la P<sub>4</sub> en estas células (93).

La P<sub>4</sub> inhibe la proliferación dependiente de estrógenos de las CEE, induce la maduración secretora de las glándulas y transforma las CEE en células deciduales especializadas, cambio esencial para la implantación embrionaria. Como consecuencia de la resistencia a la progesterona, los genes críticos a estos eventos, como el de la PRL para la respuesta decidual o el de la glicodelina para la

implantación embrionaria, están desregulados en el endometrio de las mujeres afectadas (91).

Por otro lado, la inflamación secundaria a la endometriosis podría inducir resistencia a la progesterona mediante la alteración de la vía de señalización de la progesterona a través de mecanismos de competencia o interferencia con factores transcripcionales proinflamatorios. Varios intermedios de señales, tales como la proteína chaperona FKBP4 o el co-regulador Hic-5, están perturbados en la endometriosis (94).

#### **d. Factores inmunológicos**

La inflamación es otra característica típica de la endometriosis, ya que la presencia de tejido ectópico en la cavidad peritoneal se asocia con la sobreproducción de PGE<sub>2</sub>, citoquinas y quimioquinas (95).

Diferentes estudios han mostrado la posibilidad de que alteraciones en el sistema inmune sean los responsables de la persistencia del endometrio ectópico. En mujeres con endometriosis se ha evidenciado mayor número de macrófagos con una función alterada. Los macrófagos que infiltran las lesiones ectópicas expresan marcadores típicos de activación alternativa, favoreciendo el crecimiento de las lesiones y promoviendo su angiogénesis (96).

Los macrófagos producen citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF)  $\alpha$ , IL-1, IL-6 y IL-8, con actividad fagocítica y citotóxica, que generan la reacción inflamatoria. Estas citoquinas son las responsables de los signos y síntomas típicos de la endometriosis y su aumento en el fluido peritoneal contribuirían a un ambiente anormal no propicio para la foliculogénesis, fertilización e implantación del embrión, conduciendo a infertilidad (97).

La ruta del factor nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) dependiente de macrófagos también está comprometida, con transactivación de elementos de genes de respuesta que controlan la angiogénesis y la remodelación tisular (98).

Por otra parte, los macrófagos están dotados de la capacidad de internalizar y reciclar el hierro derivado de la ruptura de eritrocitos refluídos (99). Estos macrófagos de la cavidad peritoneal acumulan hierro, probablemente como resultado de la extracción excesiva de sangre pélvica (100). El hierro catalítico unido no proteico aumenta la generación de especies reactivas de oxígeno, lo que a su vez favorece la progresión de la endometriosis a través del daño peritoneal, la exposición del tejido conectivo submesotelial, la neoangiogénesis y la proliferación celular endometrial mejorada (101).

La inmunidad celular está reducida en las pacientes con endometriosis, principalmente una disminución en la actividad citotóxica de las células asesinas naturales o células natural Killer (NK) en fluido peritoneal y en sangre periférica. Lo que sugiere una función deficiente de limpieza de las células NK, que cuando se afecta junto con la de los macrófagos, permite la implantación y evolución de focos endometriósicos (102). La disminución de la actividad de estas células puede relacionarse con la reacción inflamatoria del tejido endometriósico, y varios factores provenientes de los macrófagos generarían una modulación secundaria de las células NK, pues se ha visto que el líquido peritoneal de mujeres con endometriosis puede suprimir la citotoxicidad de las células NK en pacientes sanos (103).

Las concentraciones de linfocitos T en el líquido peritoneal están aumentadas. En sangre periférica la actividad citotóxica de los linfocitos contra las células endometriales dentro de la cavidad peritoneal está deteriorada, lo cual resulta un

factor importante en la evolución de la endometriosis. La molécula de adhesión celular de los mecanismos citotóxicos CD54, está significativamente reducida en las células endometriales de mujeres con endometriosis, lo que podría ocasionar un déficit en la adhesión de los efectores inmunológicos (104).

Por otro lado, se han demostrado alteraciones en la inmunidad humoral, con aumento en la función de los linfocitos B, activación policlonal de los linfocitos B, depósitos de inmunoglobulina G (IgG) y complemento en endometrio eutópico, autoanticuerpos IgG e IgA contra antígenos endometriales, aumento de niveles C3 y C4 en suero y líquido peritoneal, aumento de autoanticuerpos IgG, IgM y IgA contra fosfolípidos, histonas y polinucleótidos (105). Además, se ha observado un aumento de otras citoquinas como la proteína quimiotáctica 1 de monocitos (MCP-1) y los RANTES (citoquinas expresadas y secretadas por los linfocitos T que regulan su activación) que atraen a los monocitos y el aumento de estos es directamente proporcional a la gravedad de la enfermedad (106). Las citoquinas producidas en los sitios inflamatorios y en una forma de cascada, pueden causar la estimulación del eje hipotálamo hipófisis adrenal (HHA) in vivo (107).



## ENDOMETRIOSIS E INFERTILIDAD

Aunque se ha supuesto una relación directa de causa y efecto entre la endometriosis y la infertilidad, las manifestaciones clínicas de este vínculo son bastante variables. Muchas mujeres con endometriosis tienen fertilidad normal, e inversamente, las mujeres con endometriosis mínima pueden tener síntomas severos e intratables, incluyendo infertilidad. En general, la disminución de la fecundidad se correlaciona aproximadamente con el número y tamaño de las lesiones endometriósicas, el grado de adherencias y destrucción tisular debida a la enfermedad (46). Cuando existe evidencia de distorsión anatómica que resulta en la obstrucción de las trompas, obstaculizando la motilidad de las trompas y la recolección del óvulo, no hay duda de su papel en causar interferencia mecánica con la infertilidad (108). Aunque está claro que una distorsión anatómica extensa puede conducir a una disminución de la fecundidad, no está claro por qué la endometriosis en etapas tempranas disminuye la fertilidad. Se han propuesto sugerencias para anomalías en el desarrollo de ovocitos, receptividad endometrial, anovulación, defectos de fase lútea, anomalías hormonales, galactorrea / hiperprolactinemia e incluso desarrollo postimplante (46).

## PROLACTINA

La PRL es una hormona polipeptídica secretada por la hipófisis anterior. En base a su homología estructural y propiedades biológicas, pertenece a una gran familia de proteínas que incluye la hormona de crecimiento (GH), la hormona lactógeno placentario (PL), las proteínas like-prolactina y las proliferinas. El gen que codifica la PRL es único en el ser humano y se encuentra en el cromosoma 6, se componen de cinco exones separados por cuatro intrones con una longitud total de 10 kb. Como es típico de todas las proteínas de secreción, el gen codifica una prohormona con un péptido señal N-terminal de 28-30 residuos de aminoácidos. Para conformar la proteína madura de 199 residuos de aminoácidos (23 KDa), ésta sufre una escisión proteolítica del péptido señal (109).

## CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES DE LA PRL

La PRL presenta una estructura terciaria compuesta de un bucle de cuatro hélices alfa antiparalelas y tres puentes disulfuro entre Cys (4 y 11, 58 y 174, y 191 y 199). Se une a un receptor transmembrana simple paso, llamado receptor de citoquinas tipo 1 (110). La PRL humana (hPRL) puede unir heparina. Las proteínas que unen heparina tienen expuesto de forma tónica residuos básicos que interactúan con grupos sulfato y carboxilo cargados negativamente de glucosaminoglicanos de sulfato de heparina (111) (112). La unión a heparina es una propiedad única de la hPRL que no se comparte con las hormonas: LP, GH, PRL de roedores u otras hormonas hipofisarias (113). La unión de hPRL a la heparina puede mejorar su acción como un factor autocrino / paracrino incrementando su concentración en los tejidos con alto contenido de glucosaminoglicanos, tales como decidua o adiposo (109) **(Figura 5).**

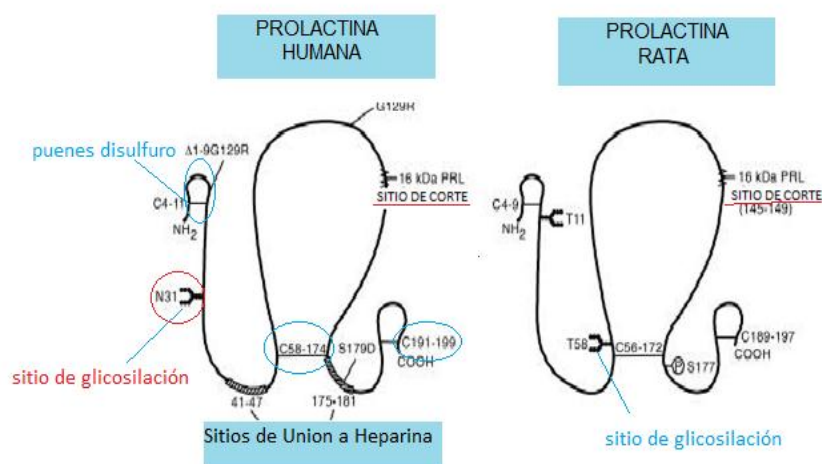


Figura 5- - Estructura de la PRL en humanos y en rata. Adaptado de Bernard y col. (125)

## ISOFORMAS DE PRL

La PRL sufre varias modificaciones posteriores a la traducción que afectan a su estabilidad, vida media, unión al receptor y actividad biológica. Éstas incluyen, polimerización, escisión proteolítica, glicosilación y fosforilación. En el suero humano se encuentran principalmente la isoforma monomérica de 23 KDa, la big PRL (40-60 KDa) y la big-big o Macroprolactina (> 100 KDa) (113).

La Macroprolactina es un complejo formado por PRL monomérica unida a IgG. Presenta escasa o nula actividad biológica y mayor vida media que la PRL monomérica (114).

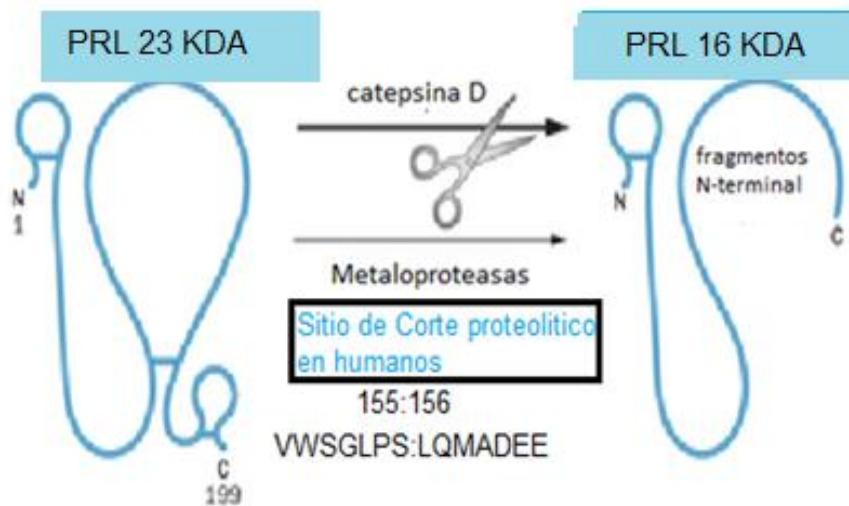
Las variantes de prolactina de 14 KDa, 16 KDa y 22 KDa se generan por escisión proteolítica de la proteína de 23 KDa. La variante de 16 kDa es un producto de la escisión de la prolactina en el bucle largo que conecta la tercer y cuarta alfa hélice por catepsina D (115). Este corte puede ocurrir fuera de las células en el medio intersticial y, por lo tanto, en la proximidad de los capilares sanguíneos, lo que implica que existen mecanismos tejido-específicos de regulación. Esta variante de prolactina de 16 kDa se produce en varios tejidos, tales como la retina, miocardio, condrocitos y glándula mamaria y contiene sólo la parte N-terminal de la proteína madura, por lo tanto, ha perdido la capacidad de unirse al receptor de prolactina (PRLR) (116) **(Figura 6)**. Además, parece capaz de unirse a las células endoteliales y tiene propiedades antiangiogénicas, a diferencia de la de 23kDa que es angiogénica (115). Los mecanismos por los cuales la PRL 16 kDa ejerce sus actividades antiangiogénicas son múltiples (117). En primer lugar, inhibe la activación de la vía Proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK) e induce la

detención del ciclo celular de las células endoteliales (118). En segundo lugar, activa la apoptosis de las células endoteliales, evita la migración celular endotelial inhibiendo la vía de señalización Ras-Tiam1-Rac1-Pak y reduce la activación del óxido nítrico sintasa endotelial, evitando así la vasodilatación (119). Por último, promueve la inflamación endotelial mediante el aumento de la adhesión de los leucocitos y también inhibe la maduración de los vasos sanguíneos (120).

El inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), que inhibe los agentes fibrinolíticos, el activador del plasminógeno del tipo de tejido (tPA) y el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA), es un compañero de unión de la PRL 16 kDa. Por señalización a través del PAI-1 / uPA / uPA, la PRL de 16 kDa perjudica la vascularización y crecimiento tumoral, pero también promueve la trombosis inhibiendo la actividad anti fibrinolítica de PAI-1 (121).

Se encuentran además en humanos moléculas de PRL glicosiladas las cuales contienen un sitio único de glicosilación situado en la posición 31 correspondiente al residuo de asparagina (111). Las formas moleculares de PRL glicosilada y no glicosilada pueden utilizar distintas vías de liberación: la PRL glicosilada se secreta constitutivamente mientras que la liberación de PRL no glicosilada implica una etapa de almacenamiento. Los niveles séricos de hPRL glicosilada varían durante el embarazo, la lactancia, la hiperprolactinemia, y bajo ciertos estados de enfermedad, y también es abundante en la leche humana y en el líquido amniótico (122). La PRL glicosilada tiene reducida afinidad de unión al receptor y menor actividad mitogénica, disminuyendo así las acciones de PRL en tejidos diana (112). Sin embargo, la glicosilación puede alterar la escisión proteolítica de la PRL, regular su distribución, o retrasar su aclaramiento (123). La PRL fosforilada, constituye un 5 a

30% de la PRL liberada por la hipófisis, pero la función de la PRL fosforilada está ampliamente debatida, pero se demostrado que puede tener propiedades agonistas o antagonistas (124).



---

Figura 6 -Isoformas de prolactina: PRL de 23 y 16 kDa. Adaptado de Bernard y col. (125)

## RECEPTOR DE PRL (PRLR)

El PRLR pertenece a la superfamilia de receptores para citoquina clase 1. Estos receptores son proteínas de un solo paso transmembrana (126). En esta familia están incluidos también el receptor de la hormona de crecimiento (GHR), la leptina, algunas interleuquinas como la IL-2, la IL-4 y la IL-6, la eritropoyetina y factor inhibidor de la leucemia (LIF) (110). La estructura de los miembros de esta familia es única y comprende un dominio extracelular (DEC), un dominio transmembrana corto (TM) y un dominio intracelular variable (DIC) (126). El DEC contiene dos subdominios, una región amino-terminal (D1) y una región proximal a la membrana (D2). El dominio citoplasmático contiene dos regiones (Box 1 y Box 2) que están altamente conservadas entre los receptores de citoquinas (127). Box 1, región proximal a la membrana compuesta de ocho aminoácidos, es muy rica en prolina y residuos hidrófobos y adopta una conformación de plegamiento consensuada que se reconoce mediante la transducción de tirosina quinasas (128). La segunda región, Box 2, está mucho menos conservada que Box 1 y consiste en una sucesión de residuos hidrofóbicos cargados negativamente seguidos de residuos cargados positivamente (129).

El empalme alternativo genera múltiples isoformas de PRLR, clasificadas por la longitud de su DIC como larga, intermedia o corta (**Figura 7**). La isoforma larga del PRLR de 90 kDa, es considerada la principal isoforma a través de la cual la PRL transmite sus señales, la isoforma intermedia de 50 KDa, puede activar la proteína janus quinasa 2 (JAK-2) pero no tirosina quinasa (109). Tampoco puede inducir la proliferación celular en respuesta a la PRL, pero es equipotente con la forma larga

en mediar la supervivencia celular (130). Las isoformas cortas que se pueden originar por el splicing y delección alternativos son la isoforma S1a y S1b. Ambas tienen afinidades de unión similares a la forma larga, pero no median la activación transcripcional de la  $\beta$ -caseína (131). Cuando se coexpresan con la forma larga, actúan como negativos dominantes. Los receptores solubles (solo con dominio extracelular del receptor) se han identificado en seres humanos, pero no en roedores. Una proteína de unión a PRL de 33 kDa está presente en suero humano y leche y puede surgir por proteólisis (132). Estos receptores solubles pueden afectar la homeostasis de la PRL al: 1) prolongar su tiempo en circulación y actividad biológica debido a que daría lugar a un pool mas estable de la hormona; 2) reducir su concentración efectiva por competir con Rc de membrana la unión a la hormona; 3) dimerizarse con isoformas funcionales del Rc de PRL; 4) afectar la disponibilidad de GH debido a su capacidad para unir la hormona de crecimiento humana (hGH) (133).

La unión de la PRL a su receptor activa varias vías de señalización, que incluyen el transductor de señal Janus kinasa, el activador de la transcripción (Jak-Stat), la MAPK y la fosfoinositol quinasa 3 (PI3K). La activación de estas cascadas da como resultado puntos finales tales como diferenciación, proliferación, supervivencia y secreción (126).



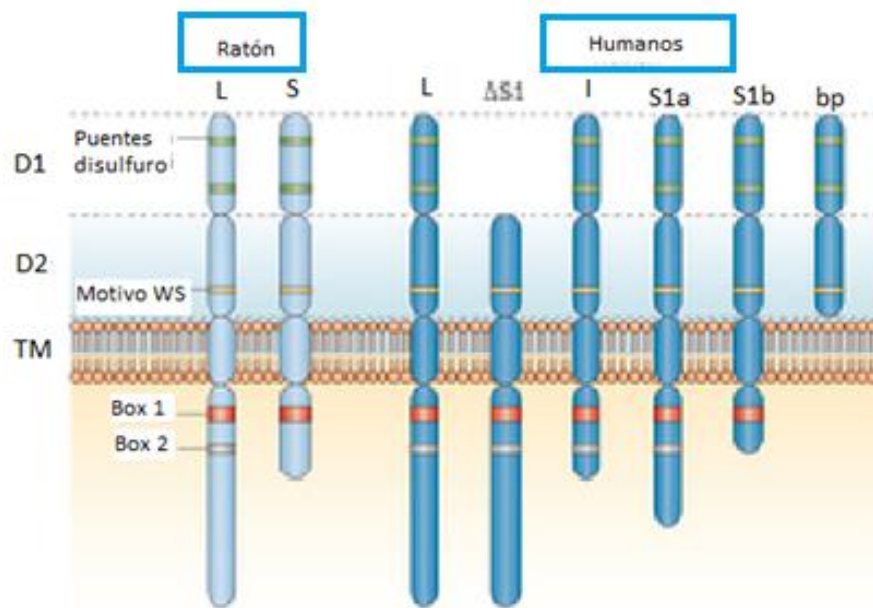


Figura 7- PRLR humanas y de ratón. Adaptado de Bernard y col. (125)

Distintas isoformas: L (isoforma larga), S (isoforma corta), I (isoforma intermedia),  $\Delta S1$  (isoforma sin dominio D1), S1a y S1b (isoformas PRLR humanas cortas, bp (PRLR humana soluble contiene solamente el dominio extracelular).

## REGULACIÓN DE PRL HIPOFISARIA

Fue inicialmente conocida como una hormona sintetizada en la glándula hipofisaria, sin embargo, se ha detectado PRL en tejidos extrahipofisarios. Participa en el desarrollo de la glándula mamaria en mamíferos y promueve la lactogénesis. Con el tiempo se han descubierto al menos 300 funciones fisiológicas tales como modulación inmune, la osmorregulación, el metabolismo, el comportamiento maternal y aspectos no lactacionales de reproducción. Las diferentes funciones se imputan en parte a los sitios de producción extra hipofisarios de PRL y la expresión de diferentes isoformas del PRLR (134).

En la hipófisis, la síntesis y secreción de PRL está bajo el control de múltiples factores estimulantes e inhibidores (125). La dopamina, que es secretada por las neuronas del sistema tuberoinfundibular dopaminérgico (TIDA), es el regulador inhibitorio primario de la secreción de prolactina hipofisaria (pPRL), este tono inhibitorio se ejerce a través de los receptores de dopamina D2 en la superficie de las células lactotróficas (135).

En las mujeres, la PRL sérica se eleva al nacer y disminuye a niveles bajos durante la primera semana de vida. Los niveles de PRL aumentan levemente en la pubertad en comparación con el aumento de las concentraciones de FSH y LH que se producen al mismo tiempo, debido a la estimulación estrogénica por aumento de la síntesis de los estrógenos ováricos en la pubertad. Los estrógenos estimulan la secreción pulsátil de PRL en la glándula hipofisaria anterior por un efecto directo sobre la transcripción del gen PRL (136).

La secreción de pPRL también es estimulada por la hormona liberadora de tirotrofina (TRH). Cuando existe un hipotiroidismo primario, éste produce hiperplasia de las células hipofisarias como respuesta a la acción de la TRH, que no solo estimula a las células tiotropas de la hipófisis sino también a las lactotropas lo cual explicaría la existencia de hiperprolactinemia en estos pacientes. (137) Es una de las muchas hormonas liberadas en respuesta al estrés, la cirugía, el miedo, los estímulos que causan la excitación y el ejercicio. Sin embargo, los estímulos de lactancia y de pecho son probablemente los más fuertes y más específicos para la secreción de PRL. (136)

El hipotálamo tiene un efecto inhibitorio predominante sobre la secreción de PRL, que se ejerce mediante la dopamina secretada por las neuronas TIDA. La propia PRL inhibe su secreción a nivel hipofisario e hipotalámico. (138) **(Figura 8)**

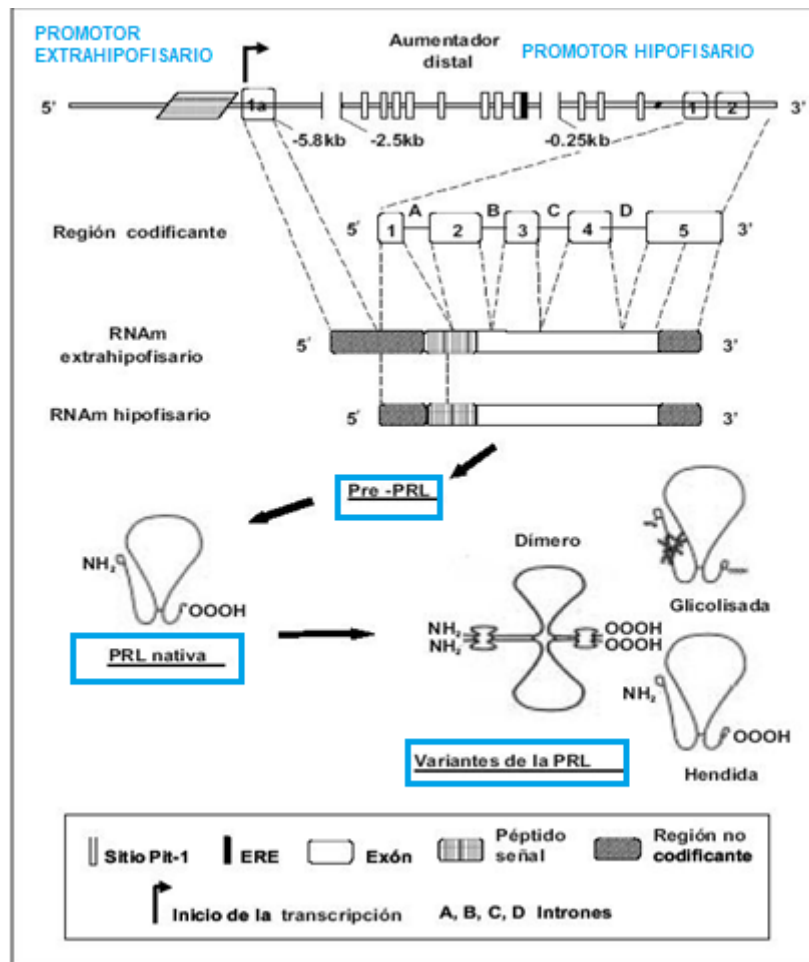


## PRL EXTRA HIPOFISARIA

Estudios han demostrado la existencia de prolactina extrahipofisaria (ePRL), cuya síntesis y secreción está a cargo de varios tejidos y órganos periféricos. Los mecanismos de regulación de la secreción de ePRL son diferentes al de la pPRL (138). Los principales sitios de síntesis y secreción ePRL son la decidua placentaria, glándula mamaria, ovario, próstata, testículos, células endoteliales, cerebro y células del sistema inmunológico. En la placenta, específicamente el endometrio decidual, la PRL es regulada por factores autocrinos y paracrinos de la unidad fetoplacentaria, como son la progesterona, la insulina y la IL-1, mientras que los reguladores clásicos de la pPRL como la dopamina y la TRH no modifican la transcripción del gen. Debe resaltarse que la PRL hipofisaria y la PRL extrahipofisaria, parecen ser idénticas en términos de su estructura primaria, secundaria o terciaria, y ambas se unen al mismo receptor (7).

En los linfocitos, la dexametasona y la ciclosporina inhiben la expresión de PRL linfocitaria, y el ácido retinoico la estimula (123). Una de las diferencias entre la pPRL y ePRL es el mRNA, que en el caso de la ePRL contiene un 150 pb adicional, debido a la transcripción extrahipofisaria de un exón 1a no codificante bajo el control de un promotor distal (140). Por el contrario, la transcripción de pPRL está regulada por un promotor proximal, cual es llamado promotor hipofisario. Este tiene tres sitios de unión para el factor de transcripción Pit-1 localizados inmediatamente antes del sitio de inicio de la transcripción (exón 1) hacia el extremo 5' y regula la transcripción en la hipófisis (7). Existe otro conjunto de elementos que contiene ocho sitios para Pit-1 localizado a -2,5 Kb de distancia y es conocido como aumentador distal. En

éste se encuentra ubicado un sitio de unión para el ER conocido como elemento de respuesta para el receptor de estrógenos (ERE). Si bien el mensajero de tejidos extrahipofisarios es más largo que su homólogo en hipófisis, la presencia de la región adicional no modifica la proteína nativa, que resulta idéntica a la de la PRL hipofisaria y ambas formas se unen al PRLR (123) (**Figura 9**).



*Figura 9- Estructura del gen de la PRL humana y variantes moleculares de PRL.  
Adaptado de Ben-Jonathan y col. (7)*

## ACCIONES DE LA PROLACTINA

Si bien la PRL participa en el desarrollo de las glándulas mamarias y en la producción de proteínas de la leche en el embarazo y en el posparto, en la actualidad se conocen más de 300 acciones biológicas de la prolactina, que no están relacionadas con la lactancia o el área reproductiva, sino también con la homeostasis del organismo (126). **(Cuadro 1)**

**Cuadro 1**

ORGANO BLANCO	EFFECTOS
Glándula mamaria	Regula el desarrollo y crecimiento celular, aumenta la síntesis de proteínas y carbohidratos de la leche, estimula la lactogénesis, regula el tránsito de IgA a través del epitelio celular.
Hígado, riñón, piel, páncreas, hipófisis, líneas celulares tumorales de glándula mamaria y de linfocitos Nb2	Desarrollo y crecimiento celular, contribuye a la progresión del cáncer.
Gónadas	Acciones luteotrópicas y luteolíticas, inhibe la esteroidogénesis, estimula síntesis de receptores para gonadotrofinas.

Hipotálamo	Estimula el recambio de dopamina, disminuye la secreción de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH).
Páncreas	Estimula la proliferación, aumenta la actividad de las células beta para la secreción de insulina.
Próstata	Estimula la proliferación, aumenta el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y sus receptores y los receptores para andrógenos.
Riñón, intestino y placenta	Regula el equilibrio de agua y electrolitos.
Sistema inmunológico:	
Células NK	Contribuye a la proliferación, la diferenciación y la respuesta LAK, estimula la síntesis de interferón gama (IFNg).
Granulocitos	Estimula la expresión del gen del Factor regulador del interferón 1 (IRF-1) y la síntesis de Óxido Nítrico sintasa inducible (iNOS).
Linfocitos	Estimula la inmunidad celular, la proliferación, la síntesis de IFNg, de IL-2 y sus receptores, inhibe la apoptosis, regula la síntesis de iNOS, estimula la expresión del gen de IRF-1.
Monocitos	Induce la diferenciación y estimula la efectividad de presentación del antígeno, regula a los receptores del Factor estimulante de colonias granulocítico-macrófagos (GM-CSF).



## HIPERPROLACTINEMIA

Existen múltiples situaciones en las cuales los niveles de PRL se elevan en forma transitoria o permanente. Cuando las causas son: el sueño, el embarazo, la lactancia, la manipulación de la mama, la anestesia, el ejercicio, la cirugía, y el coito con orgasmo, estamos en presencia de causas fisiológicas de hiperprolactinemia. A excepción de las causas fisiológicas, la hiperprolactinemia es una condición patológica. Algunos medicamentos como los agentes psicotrópicos, que incluyen a neurolepticos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la receptación de serotonina, los opiáceos y la cocaína, así como varios medicamentos antihipertensivos pueden causar hiperprolactinemia. Estos alteran la secreción de dopamina o interfieren con la entrega de dopamina a los vasos portales. El tumor hipofisario productor de prolactina, llamado prolactinoma, es el más frecuente de los tumores de esta glándula y se manifiesta generalmente con niveles elevados de variada magnitud de PRL sérica (141).

Un nivel elevado de PRL produce anovulación porque evita la pulsatilidad de LH e interfiere con la función hipotalámica a través del bloqueo de los receptores de estrógeno. En el ovario la hiperprolactinemia puede provocar disminución del número o de la afinidad de los receptores de LH en el cuerpo lúteo, lo cual se asocia a una disminución en la producción y secreción de P<sub>4</sub> dando lugar no sólo a la anovulación, sino también a la supresión de la maduración folicular y un cuerpo lúteo inadecuado, a menudo denominado "fase lútea corta". La sensibilidad ovárica a la PRL es extremadamente variable, y niveles moderadamente elevados pueden

no tener ningún efecto o puede causar insuficiencia lútea en algunos casos y amenorrea en otros (142).

La PRL sérica aumenta durante el sueño en mujeres normales; sin embargo, se ha observado que este patrón puede ser alterado en mujeres infértiles con endometriosis. Radwanska y col, observaron alteraciones en el patrón secretor de PRL nocturna en mujeres infértiles con endometriosis, que se caracterizó por picos nocturnos exagerados y prolongados llegando a la conclusión que la alteración en la dinámica de la secreción PRL podría contribuir a la infertilidad en mujeres con endometriosis, y ser parte de la fisiopatología de la endometriosis (136).

## ENDOMETRIOSIS Y PRL

Distintos autores han observado que mujeres infértiles con endometriosis tienen un nivel sérico elevado de PRL y la mayoría de ellos reportan una correlación positiva entre hiperprolactinemia e infertilidad (143) (144). La hiperprolactinemia es una causa probable de infertilidad asociada a endometriosis y la supresión de los niveles de PRL en estos pacientes mejoraría la tasa de fecundidad (145). Se ha observado una correlación directa entre la secreción de PRL y el estadio de endometriosis, aumentando progresivamente los niveles séricos de PRL desde el estadio I (mínima) al IV (grave) (143). Este patrón también se observó en un estudio realizado por Esmailzadeh y col en el que las mujeres infértiles con estadios moderados a severos de endometriosis presentaron concentraciones séricas de PRL significativamente más altas en comparación con un grupo control (144). En otro estudio, los mayores niveles de PRL en suero en mujeres infértiles con endometriosis, con relación a controles sanos, no se reflejaron en los líquidos folicular ni peritoneal. En este estudio también se demostró que las concentraciones de cortisol sérico de mujeres infértiles con estadios de endometriosis III/IV fueron significativamente más elevados en comparación con las mujeres fértiles sin endometriosis. En el líquido folicular y peritoneal no se pudo detectar una variación significativa de la concentración de cortisol entre los grupos (146).

Otros trabajos, sin embargo, no mostraron una relación estadísticamente significativa entre la concentración sérica de PRL en pacientes infértiles con y sin endometriosis (147) (148).

Tanto la endometriosis como la hiperprolactinemia están asociadas con infertilidad, por lo tanto, una hipótesis atractiva es implicar los niveles elevados de PRL como causa de infertilidad en pacientes con endometriosis. Si consideramos que el endometrio durante la fase lútea de una mujer normal tiene la capacidad de secretar PRL, se podría argumentar que los implantes de endometrio pueden secretar PRL lo que podría llevar a una disfunción ovárica (148).

El fenómeno de niveles normales de PRL sérica con secreción alterada de PRL después de la prueba de estimulación TRH ha sido llamada hiperprolactinemia oculta o enmascarada y podría ser la causa de defectos de la fase lútea en pacientes con niveles basales normales de PRL (149). Diversos estudios en la literatura han informado un mayor incremento que lo normal de los niveles de PRL después de la administración de TRH en pacientes infértiles con endometriosis mínima / leve, concluyendo que los niveles bajos de estradiol sérico y la secreción alterada de PRL después de la administración de TRH estaría relacionada tanto con la disfunción ovulatoria como con la infertilidad (85) (136). En otro estudio, pacientes con endometriosis, sometidas a distintos tratamientos, que no lograron quedar embarazadas tuvieron niveles más altos de PRL sérica en comparación con las que si concibieron. Los autores concluyeron que la hiperprolactinemia puede tener un papel causal en la infertilidad de esas pacientes con endometriosis (150).

Recientemente, se observó que la administración de agonistas de la dopamina causa una reducción en los implantes endometriales al modular el proceso angiogénico en la endometriosis inducida experimentalmente. Esto sugiere que la reducción de los niveles de PRL puede constituir un mecanismo paralelo en la angiogénesis de implantes endometriales (151). Además, se ha demostrado que

pacientes con endometriosis moderada / grave presentaban un exceso del polimorfismo 2 del receptor D2 dopamina. El polimorfismo 1 en el exón 7 del gen del receptor D2 se presenta en el nucleótido 3420 (citosina a timina, 313 histidina), y el polimorfismo 2 en el nucleótido 3438 (citosina a timina, 319 Prolina). La presencia de este polimorfismo podría causar un defecto en el mecanismo de señalización postreceptor, dando lugar a un ligero incremento de PRL y podría estar relacionado con la fisiopatología del uso potencial de los agonistas dopaminérgicos como alternativa para el tratamiento de la endometriosis (152).

La PRL representa un potente inductor de angiogénesis y se postula que este efecto angiogénico desempeñaría un papel en el proceso de la endometriosis. La hipótesis de que la angiogénesis inducida por la PRL es relevante en el desarrollo y mantenimiento de la endometriosis se ve reforzada por los hallazgos de que la cabergolina, un agonista de la dopamina ejerce un efecto anti angiogénico a través de la activación del factor de crecimiento endotelial vascular 2 en endometriosis experimental (151) (153) (154).

La creciente evidencia sugiere que la familia VEGF está involucrada en la etiología como en el mantenimiento de la endometriosis y confirma la presencia de VEGF-A en epitelio glandular, células estromales y macrófagos activados dentro del estroma de lesiones endometrióticas ectópicas (155). La PRL induce la expresión del gen del VEGF y podría funcionar como un efector local o endocrino de la angiogénesis y de la función vascular a través del VEGF (156).

La administración continua de GnRH, a pacientes con endometriosis da como resultado un estado hipoestrogénico, amenorrea y regresión de implantes endometrióticos, los estrógenos, por el contrario, aumentan la expresión del ARNm

de VEGF en las células endometriales (157). Por otra parte, la menor síntesis de estrógenos en el ovario y la disminución de los niveles de estrógeno en suero en el tratamiento con GnRH impactan sobre la síntesis de PRL ya que el lactotrofo hipofisario responde a los estrógenos incrementando la síntesis y secreción de la hormona (158) (159). La disminución de la PRL durante el tratamiento a largo plazo con GnRH en pacientes con endometriosis podría contribuir a la resultante antiangiogénica en esta opción de tratamiento (160).

## CONCLUSIÓN

En base a lo investigado en la bibliografía, diferentes trabajos demuestran que algunas pacientes con endometriosis presentan hiperprolactinemia, la cual a través de mecanismos aún no lo suficientemente conocidos, contribuiría a la alteración gonadal observada en estas pacientes. Sin embargo, como los niveles de PRL son influenciados por una gran cantidad de variables, se debe tener cuidado al interpretar la relación entre PRL y endometriosis en trabajos que no son estrictamente controlados. Se necesitan más estudios sobre endometriosis y PRL para que basados en la mejor evidencia disponible se de fuerza o se pueda refutar esta asociación lo cual será de gran interés y beneficio para los profesionales involucrados en la atención de mujeres en edad reproductiva.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Schrager, S., Falleroni, J., Edgoose, J. (2013) Evaluation and treatment of endometriosis. *Am Fam Physician.*,87, 107-113
- 2- Meuleman, C., Vandenabeele, B., Fieuws, S., Spiessens, C., Timmerman, D., D'Hooghe, T. (2009) High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril.*, 92, 68 - 74.
- 3- Ación, P., Lloret, M., Graells, M. (1989) Prolactin and its response to the luteinizing hormone-releasing hormone thyrotropin-releasing hormone test in patients with endometriosis before, during and after treatment with danazol. *Fertil Steril.*, 51, 774-780
- 4- He, Y.E. (1993) Prolactin secretion in patients with endometriosis and its relationship to luteal phase defect and infertility. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.*, 28, 14 -59.
- 5- Gregoriou, G., Bakas, P., Vitoratos, N., Papadimas, K., Goumas, K., Chryssicopoulos, A., Creatsas, G. (1999) Evaluation of serum prolactin levels in patients with endometriosis and infertility. *Gynecol Obstet Invest.*, 48, 48-51.
- 6- Cunha-Filho, J.S.L., Gross, J.L, Lemos, N.A., Brandelli, A., Castillos, M., Passos, E.P. (2001) Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis. *Horm Metab Res.*, 33, 216-220



- 7- Ben-Jonathan, N., Mershon, J.L., Allen, D.L., Steinmetz, R.W. (1996) Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev.*, 17, 639–669
- 8- Simón, C., Horcajadas, J.A., Garcia-Velasco, J.A., Pellicer Martinez, A. (2009) *El Endometrio Humano: Desde la investigación a la clínica*. Ed. Médica Panamericana. 1° edición, 242 paginas
- 9- Cunningham, F.G, Leveno, K.J., Bloom, S.L., Hauth, J., Rouse, D. Spong, C.Y. (2011) *Obstetricia de Williams*, McG-H Interamericana, 23° edición, pp1404, 22-26
- 10- Lessey, B.A. (2011). Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril.*, 96, 522-529.
- 11- Singh, M., Chaudhry, P., Asselin, E. (2011). Bridging endometrial receptivity and implantation: Network of hormones, cytokines, and growth factors. *Endocr J.*, 210, 5–14
- 12- Okada, H., Tsuzuki, T., Shindoh, H., Nishigaki, A., Yasuda, K., Kanzaki, H. (2014). Regulation of decidualization and angiogenesis in the human endometrium: Mini review. *J. Obstet. Gynecol.*, 40, 1180–1187
- 13- Wetendorf, M., DeMayo, F.J. (2012). The progesterone receptor regulates implantation, decidualization, and glandular development via a complex paracrine signaling network. *Mol Cell Endocrinol.*, 357, 108–118
- 14- Maruyama, T., Yoshimura, Y. (2008). Molecular and cellular mechanisms for differentiation and regeneration of the uterine endometrium. *Endocr J.*, 55, 795–810

- 15- Okada, H., Nie, G., Salamonsen, L.A. (2005). Requirement for proprotein convertase 5/6 during decidualization of human endometrial stromal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.*, 90, 1028–1034
- 16- Conneely, O.M., Mulac-Jericevic, B., DeMayo, F., Lydon, J.P., O'Malley, B.W. (2002) Reproductive functions of progesterone receptors. *Recent Prog Horm Res.*, 57, 339–355
- 17- Ramathal, C.Y., Bagchi, I.C., Taylor, R.N., Bagchi, M.K. (2010). Endometrial decidualization: Of mice and men. *Semin Reprod Med.*, 28, 17–26.
- 18- Bao, L., Tessier, C., Prigent-Tessier, A., Li, F., Buzzio O.L., Callegari, E.A., Horseman, N.D., Gibori, G. (2007) Decidual prolactin silences the expression of genes detrimental to pregnancy. *Endocrinology*, 148, 2326–2334
- 19- Eyal, O., Jomain, J.B., Kessler, C., Goffin, V., Handwerger, S. (2007) Autocrine prolactin inhibits human uterine decidualization: a novel role for prolactin. *Biol Reprod.*, 76, 777–783
- 20- Rutanen, E.M. (1998). Insulin-like growth factors in endometrial function. *Gynecol Endocrinol*, 12, 399 – 406
- 21- Lim, H., Ma, L., Ma, W., Maas, R.L., Dey, S.K. (1999) Hoxa-10 regulates the response of the uterine stromal cell to progesterone during implantation and decidualization in the mouse. *Mol Endocrinol.* 13, 1005 - 1017.
- 22- Christian, M., Zhang, X., Schneider-Merck, T., Brosens, J.J. (2002) Cyclic AMP-induced Forkhead Transcription Factor, FKHR, cooperates with CCAAT / Enhancer binding beta protein in human endometrial stromal differential cells. *J Biol Chem.*, 277, 20825 – 20832

- 23-Karpovich, N., Chobotova, K., Carver, J., Heath, J.K., Barlow, D.H., Mardon, H.J (2003) Expression and function of interleukin-11 and its  $\alpha$ -receptor in the human endometrium. *Mol Hum Reprod.*, 9, 75 - 80.
- 24-Kitaya, K., Yamaguchi, T., Honjo, H. (2005) Central role of interleukin-15 in postovulatory recruitment of peripheral blood CD16(-) natural killer cells into human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.*,90, 2932–2940
- 25-Santoni, A., Carlino, C., Gismondi, A. (2008) Uterine NK cell development, migration and function. *Reprod Biomed Online*, 16, 202–210
- 26- de Vega, S., Iwamoto, T., Yamada, Y. (2009) Fibulins: Multiple roles in matrix structures and tissue functions. *Cell Mol Life Sci.*, 66, 1890–1902
- 27-Timpl, R., Sasaki, T., Kostka, G., Chu, M.L. (2003) Fibulins: A versatile family of extracellular matrix proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol.*, 4, 479–489
- 28-Huyen, D.V., Bany, B.M. (2011) Evidence for a conserved function of heart and neural crest derivatives expressed transcript 2 in mouse and human decidualization. *Reproduction*, 142, 353–368
- 29-Albrecht, E.D., Pepe, G. J. (2003) Steroid hormone regulation of angiogenesis in the primate endometrium. *Front Biosci.*, 8, 416–429
- 30-Lockwood, C.J., Kumar, P., Krikun, G., Kadner, S., Dubon, P., Critchley, H., Schatz, F. (2004) Effects of thrombin, hypoxia, and steroids on interleukin-8 expression in decidualized human endometrial stromal cells: Implications for long-term progestin-only contraceptive-induced bleeding. *J Clin Endocrinol Metab.*, 89,1467–1475
- 31-Fan, X., Krieg, S., Kuo, C.J.,Wiegand, S.J., Rabinovitch, M.,Druzin, M.L.,Brenner, R.M., Giudice, L.C ,Nayak, N.R. (2008) VEGF blockade

- inhibits angiogenesis and epithelialization of endometrium. *FASEB J.*, 22, 3571–3580
- 32-Tsuzuki, T., Okada, H., Cho, H., Tsuji, S., Nishigaki, A., Yasuda, K., Kanzaki, H. (2012) Hypoxic stress simultaneously stimulates vascular endothelial growth factor via hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and inhibits stromal cell derived factor-1 in human endometrial stromal cells. *Hum Reprod.*, 27, 523–530
- 33-Okada, H., Tsutsumi, A., Imai, M., Nakajima, T., Yasuda, K., Kanzaki, H. (2010) Estrogen and selective estrogen receptor modulators regulate vascular endothelial growth factor and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 in human endometrial stromal cells. *Fertil Steril.*, 93, 2680–2686
- 34-Okada, H., Okamoto, R., Tsuzuki, T., Tsuji, S., Yasuda, K., Kanzaki, H. (2011) Progestins inhibit estradiol-induced vascular endothelial growth factor and stromal cell-derived factor 1 in human endometrial stromal cells. *Fertil Steril.*, 96, 786–791
- 35-Nishigaki, A., Okada, H., Tsuzuki, T., Cho, H., Yasuda, K., Kanzaki, H. (2011) Angiopoietin 1 and angiopoietin 2 in follicular fluid of women undergoing a long protocol. *Fertil Steril.*, 96, 1378–1383
- 36-Tsuzuki, T., Okada, H., Cho, H., Shimoi, K., Miyashiro, H., Yasuda, K., Kanzaki, H. (2013). Divergent regulation of angiopoietin-1, angiopoietin-2, and vascular endothelial growth factor by hypoxia and female sex steroids in human endometrial stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 168, 95–101

- 37-Liekens, S., Schols, D., Hatse, S. (2010) CXCL12-CXCR4 axis in angiogenesis, metastasis, and stem cell mobilization. *Curr Pharm Des.*, 16, 3903–3920
- 38-Tsutsumi, A., Okada, H., Nakamoto, T., Okamoto, R., Yasuda, K., Kanzaki, H. (2011) Estrogen induces stromal cell-derived factor 1 (SDF-1/CXCL12) production in human endometrial stromal cells: A possible role of endometrial epithelial cell growth. *Fertil Steril.*, 95, 444–447
- 39-Strieter, R.M., Kunkel, S.L., Elner, V.M. (1992) Interleucina-8-un factor corneal que induce neovascularización. *Am J Pathol.*, 141, 1279-1284
- 40- Gazvani, S., Navidad, S., Quenby, S., Kirwan, J., Johnson, P.M., Kingsland, C.R. (1998) Peritoneal concentrations of interleukin-8 fluids in women with endometriosis: relationship to the stage of the disease. *Hum Reprod.*, 13, 1957-1961
- 41-Salamonsen, L.A., Wooley, D. (1999) Menstruation: induction by matrix metalloproteinases and inflammatory cells. *J Reprod Immunol.* ,44, 1-27
- 42- Koga, K., Osuga, Y., Tsutsumi, O., Yano, T., Yoshino, O., Takai, Y., Matsumi, H., Hiroi, H., Kugu. K., Momoeda, M., Fugiwara, T., Taketani, Y. (2001) Demonstration of angiogenin in human endometrium and its enhanced expression in endometrial tissues in the secretory phase and the decidua. *J Clin Endocrinol Metab.*, 86, 5609-5614
- 43-Le, Y., Zhou, Y., Iribarren, P., Wang, J. (2004) Chemokines and chemokine receptors: their multiple functions in homeostasis and disease. *Cell Mol Immunol.*,1, 95-104

- 44-Borelli, G., Abrão, M., Mechsner, S. (2014) Can Chemokines Be Used as Biomarkers for Endometriosis? Human Reproduction; 29, 253-266.
- 45-Baraňao, R.I. (2009) Hormonas sexuales y respuesta inmunológica. Revista SAEGRE, 16, 20-30
- 46-Wang, H., Gorpudolo, N., Behr, B. (2009). The role of prolactin-and endometriosis associated infertility. Obstet Gynecol Surv., 64, 542-547
- 47-Barnhart, K., Dunsmoor-Su, R., Coutifaris, C. (2002) Effects of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril., 77,1148-1155
- 48-Giudice, L.C (2010). Práctica clínica. La endometriosis. N Engl J Med., 362, 2389-2398.
- 49-García Manero, M., Olartecoechea, B., Royo Manero, P., Aubá, M., López, G. (2009). Endometriosis. Rev. Med. Univ. Navarra, 53, 4-7
- 50-Kennedy, S.M.H., Mardon, H., Barlow, D. (1995) Familial endometriosis. J Assist Reprod Genet.,12, 32-34
- 51-Bulun, S.E., Cheng, Y.H., Yin, P., Imir, G., Utsunomiya, H., Attar, E., Innes, J., Julie Kim, J. (2006) Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol: enlace a la falta de metabolizar el estradiol. Mol Cell Endocrinol.,248, 94-103
- 52-Witz, C. (2002) Pathogenesis of endometriosis. Gynecol Obstet Invest., 53, 52-62
- 53-Rodríguez Armas, O. (2004) Endometriosis. Cuarenta años de experiencia. Epidemiología. Caracas, Editorial Ateproca, 2-3
- 54-Bulun, S.E. (2009) Endometriosis: Mechanisms of Disease. N Engl J Med., 360, 268-279

- 55-Moawad, N.S., Caplin, A. (2013) Diagnosis, management, and long-term outcomes of rectovaginal endometriosis. *Int J Womens Health.*, 5, 753-763
- 56-Reese, K.A., Reedy, S., Rock, J.A. (1996) Endometriosis in an adolescent's population: the Emory experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol.*, 9, 125-128
- 57-Kennedy, S., Bergqvist, A., Chapron, C., D'Hooghe, T., Dunselman, G., Greb, R., Hummelshoj, L., Prentice, A., Saridogan, E. (2005) ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reprod.*, 20, 2698-2704
- 58-ASRM (1996) Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Fert Steril.*, 67, 817-821)
- 59- Adamson, D., Pasta, D. (2010) Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.*, 94, 1609-1615
- 60-Vercellini, P., Viganó, P., Somigliana, E., Fedele, L. (2014) Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 10, 261–275.
- 61-Noble, L. S, Simpson, E. R., Johns, A., Bulun, S. E. (1996) Aromatase expression in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 81, 174–179
- 62-González Rivera, A. (2010) Endometriosis: Clínica, diagnóstico y tratamiento). *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXVII*, 593, 317- 322
- 63- Darrow, S. L., Vena, J. E., Batt, R. E, Zielesny, M.A., Michalek, A.M., Selman, S. (1993) Menstrual cycle characteristics and the risk of endometriosis. *Epidemiology.*, 4, 135–142
- 64- Kosekoc, E. (2008) Endometriosis. *Clínicas de ultrasonido*. Saunders, Ed. Elsevier, 3 (3).

- 65- Pernoll, M. (2003) Manual de Obstetricia y Ginecología, 10<sup>o</sup> Edición, Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 817-829
- 66- Burney R.O, Giudice L.C. (2012). Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. Fertil Steril., 98, 511-519
- 67- Signorile, P. G., Baldi, A. (2010). Endometriosis: New concepts in the pathogenesis. Int J Biochem Cell Biol., 42, 778-780
- 68-Gargett, C.E., Schwab, K.E., Brosens, J.J., Puttemans, P., Benagiano, G., Brosens, I. (2014) Potential role of endometrial stem/ progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. Mol. Hum. Reprod., 20, 591-598
- 69- Robbins. Manual de Patología Estructural y Funcional. (2000). 6<sup>o</sup> Edición, Editorial Mc Graw-Hill Interamericana, 474-573
- 70- Fernández, E., Albornoz, J. (2010) Endometriosis e Infertilidad. Rev Med. Clin. Condes, 21, 403-408
- 71- Nisenblat, V., Prentice, L., Bossuyt, P.M.M., Farquhar, C., Hull, M.L., Johnson N. (2016) Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis (Review). Cochrane Database of Systematic Re., 7,1-135
- 72- Segen, J.C. (2006). Concise Dictionary of Modern Medicine. The McGraw-Hill Companies.
- 73- Sharkwy, I.A.E., Evers, J.L.H., Dunselman, G.A.J., Vanderlinden, P.J.Q. (2013) Combination of non-invasive and semi-invasive tests for diagnosis of minimal to mild endometriosis. Archives of Gynecology and Obstetrics, 288, 793–797
- 74- Zeng, F., Xue, M., Zevallos, H.B.V., Lai, D., Arthur, J., Ng, C. (2005) Diagnostic value of the detection of aromatase cytochrome P450 and CA125



- for endometriosis [ P450 CA125]. Journal of Central South University (Medical Sciences), 30, 682–685
- 75-Cho, S., Choi, Y.S., Yim, S.Y., Yang, H.I., Jeon, Y.E., Lee, K.E., Kim, H. Seo, S.K., Lee, B.S. (2012) Urinary vitamin D-binding protein is elevated in patients with endometriosis. Hum Reprod, 27, 515–22.
- 76- Yun, B.H., Lee, Y.S., Chon, S.J., Jung, Y.S., Yim, S.Y., Kim, H.Y., Park, J.H., Seo, S.K., Cho, S., Choi, Y.S., Lee, B.S. (2014). Evaluation of elevated urinary enolase I levels in patients with endometriosis. Biomarkers, 19, 16–21
- 77- Marasinghe. J., Senanayake, H., Saravanabhava, N. Arambepola, C., Condous, G., Greenwood, P. (2014) History, pelvic examination findings and mobility of ovaries as a sonographic marker to detect pelvic adhesions with fixed ovaries. Journal of Obstetrics and Gynecology Research, 40, 785–90.
- 78- Gagné, D., Rivard, M., Pagé, M., Lépine, M., Platon, C., Shazand, K., Hugo, P., Gosselin, D. (2003) Development of a nonsurgical diagnostic tool for endometriosis based on the detection of endometrial leukocyte subsets and serum CA-125 levels. Fertil Steril., 80, 876–85
- 79- Paiva, P., Lappas, M., Barker, G., Healey, M. (2014) Using symptom scores, lifestyle measures and biochemical markers to create a test for endometriosis. Journal of Endometriosis, 6, 135–43
- 80- Gupta, D., Hull, M.L., Fraser, I., Miller, L., Bossuyt, P.M.M., Johnson, N., Nisenblatt, V. (2016). Endometrial biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4

- 81- DeCherney, A., Nathan, L. (2003) Diagnóstico y tratamiento gineco  
obstétrico, 8º edición, Editorial Manual Moderno, 40, 851-859
- 82-Pernoll, M. (2003) Manual de Obstetricia y Ginecología, 10º Edición, Editorial  
Mc Graw-Hill Interamericana, 817-829
- 83- Harada, T., Momoeda, M., Taketani, Y. (2008) Low dose oral contraceptive  
pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled,  
double blind, randomized trial. *Fertil Steril.*, 90, 1583-1588
- 84-González Rivera, A. (2010) Endometriosis: Clínica, diagnóstico y  
tratamiento). *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXVII*, (593)  
317- 322
- 85- Matalliotakis, I., Panidis, D., Vlassis, G., Neonaki, M., Koumantakis, E.  
(1996) PRL, TSH, and their response to the TRH test in patients with  
endometriosis before, during and after treatment with Danazol. *Gynecol  
Obstet Invest.*, 42, 183–186
- 86-Burney R.O, Giudice L.C. (2012). Pathogenesis and pathophysiology of  
endometriosis. *Fertil Steril.*, 98, 511-519
- 87-Nyholt, D. R., Low S.K., Anderson, C.A., Painter, J.N., Uno, S., Morris, A.P.,  
MacGregor, S., Gordon, S.D., Henders, A.K., Martin, N.G., Attia, J., Holliday,  
E.G., McEvoy, M., Scott, R.J., Kennedy, S.H, Treloar, S.A., Missmer, S.A.,  
Adachi, S., Tanaka, K., Nakamura, Y., Zondervan, K.T., Zembutsu, H.,  
Montgomery, G.W. (2012) Genome association metaanalysis identifies new  
endometriosis risk loci. *Nat. Genet.*, 44, 1355–1359
- 88-Pagliardini, L., Gentilini, D., Vigano, P., Panina Bordignon, P., Busacca, M.,  
Candiani, M., Di Blassio, A. (2012) An Italian association study and meta-

- analysis with previous GWAS confirm WNT4, CDKN2BAS and FN1 as the first identified susceptibility loci for endometriosis. *J Med Genet.*, 50, 43 - 46.
- 89- Noble, L. S, Simpson, E. R., Johns, A., Bulun, S. E. (1996) Aromatase expression in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 81, 174–179
- 90- Bukulmez, O., Hardy, D. B., Carr, B. R., Word, R. A., Mendelson, C. R (2008) Inflammatory status influences aromatase and steroid receptor expression in endometriosis. *Endocrinology*, 149, 1190–1204
- 91- Burney, R. O., Talbi, S., Hamilton, A.E., Vo, K.C., Nyegaard, M., Nezhat, C.R., Lessey, B.A., Giudice, L.C. (2007) Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology*, 148, 3814–3826
- 92- Noble, L. S., Takayama, K., Zeitoun, K.M., Putman, J.M., Johns, D.A., Hinshelwood, M.M., Agarwal, V.R., Zhao, Y., Carr, B.R., Bulun, S.E. (1997) Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82, 600–606
- 93- Bulun, S.E., Monsavais, D., Pavone, M.E., Dyson, M., Xue, Q., Attar, E., Tokunaga, H., Su, E.J. (2012) Role of estrogen receptor- $\beta$  in endometriosis. *Semin. Reprod. Med.*, 30, 39–45
- 94- Aghajanova, L., Velarde, M. C., Giudice, L. C. (2009) The progesterone receptor coactivator Hic-5 is involved in the pathophysiology of endometriosis. *Endocrinology*, 150, 3863–3870
- 95- Chung, H. W., Lee, J.Y., Luna, H.S., Hur, S.E., Parque, M.H., Wen, Y., Polan, M.L. (2002) Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix

- metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertil. Steril.*, 78, 787–795
- 96- Bacci, M., Capobianco, A., Monno, A., Cottone, L., Di Puppo, F., Camisa, B., Mariani, M., Brignole, C., Ponzoni, M., Ferrari, S., Panina-Bordignon, P., Manfredi, A.A., Rovere-Querini, P. (2009) Macrophages are alternatively activated in patients with endometriosis and required for growth and vascularization of lesions in a mouse model of disease. *Am. J. Pathol.*, 175, 547–556
- 97- Kyama, C. M., Mihalyi, A., Overbergh, L., D'Hooghe, T. (2008) Endometrial and peritoneal expression of aromatase, cytokines, and adhesion factors in women with endometriosis. *Fertil Steril.*, 89, 301–310
- 98- Hagemann, T., Lawrence, T., McNeish, I., Charles, K.A., Kulbe, H., Thompson, R.G., Robinson, S.C., Balkwill, F.R. (2008). “Re-educating” tumor-associated macrophages by targeting NF-kappaB. *J. Exp. Med.*, 205, 1261–1268
- 99- Recalcati, S., Locati, M., Marini, A., Santambrogio, P., Zaninotto, F., De Pizzol, M., Zammataro, L., Girelli, D., Cairo, G. (2010) Differential regulation of iron homeostasis during human macrophage polarized activation. *Eur. J. Immunol.*, 40, 824–835
- 100- Lousse, J. C., Defrère, S., Langendonckt, A.V., Gras, J., González-Ramos, R., Colette, S., Donnez, J. (2009) Iron storage is significantly increased in peritoneal macrophages of endometriosis patients and correlates with iron overload in peritoneal fluid. *Fertil Steril.*, 91, 1668–1675

- 101- Capobianco, A., Rovere-Querini, P. (2013) Endometriosis, a disease of the macrophage. *Front. Immunol.*, 4, 1–13
- 102- Lin, Y.J., Lai, M.D., Lei, H.Y., Wing, L.Y. (2006) Neutrophils and Macrophages Promote Angiogenesis in the Early Stage of Endometriosis in a Mouse Model. *Endocrinology*, 147, 1278–1286
- 103- Oosterlynck, D.J., Cornille, F.J., Waer, M., Vandeputte, M., Koninckx, P.R. (1991) Woman with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril.*, 56, 45-51
- 104- Mettler, L., Volkov, N.I., Kulakov, V.I., Jurgensen, A., Parwaresch, M.R. (1996) Lymphocyte subsets in the endometrium of patients with endometriosis throughout the menstrual cycle. *Am J Reprod Immunol.*, 36, 342-348.
- 105- Berkkanoglu, M., Arici, A. Immunology and endometriosis (2003) *Am J Reprod Immunol.*, 50, 48-59
- 106- Schorge, J.O., Schaffer, J.I., Halvorson, L.M., Hoffman, B.L., Bradshaw, K.D., Cunningham, F.G. (2009) *Williams Gynecology*. 1<sup>st</sup> ed. McGraw-Hill Companies
- 107- Chrousos GP. (2007) Organization and integration of the endocrine system. *Sleep Med Clin.*, 2, 125-145
- 108- Seroff, L., Glass, R., Kase, N. (1999) *Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility*. 6th ed. Baltimore, Lippincott Williams and Wilkins, 1061-1062

- 109- Ben-Jonathan, N., La Pensee, C.R., La Pensee, E. W. (2008) What can we learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev*, 29, 1-41
- 110- Kossiakoff, A.A. (2004). The structural basis for biological signaling, regulation, and specificity in the growth hormone-prolactin system of hormones and receptors. *Adv Protein Chem.*, 68, 147–169
- 111- Khurana, S., Kuns, R., Ben Jonathan, N. (1999) Heparin-binding property of human prolactin: a novel aspect of prolactin biology. *Endocrinology*, 140, 1026–1029
- 112- Kern, A., Schmidt, K., Leder, C., Muller, O.J., Wobus, C.E., Bettinger, K., der Lieth, C.W., King, J.A., Kleinschmidt, J.A. (2003) Identification of a heparin-binding motif on adeno-associated virus type 2 capsids. *J Virol.*, 77, 11072–11081
- 113- Fahie-Wilson, M.N., John, R., Ellis, A.R. (2005) Macroprolactin; high molecular mass forms of circulating prolactin. *Ann Clin Biochem.*, 42,175–192
- 114- Clapp, C., Gonzalez, C., Macotela, Y., Aranda, J., Rivera, J.C., Garcia, C., Guzman, J., Zamorano, M., Vega, C., Martín, C., Jeziorski, M.C., de la Escalera, G.M. (2006) Vasoinhibins: a family of N-terminal prolactin fragments that inhibit angiogenesis and vascular function. *Front Horm Res.*, 35, 64–73
- 115- Clapp, C., Aranda, J., González, C., Jeziorski, M. C., Martínez de la Escalera, G. (2006) Vasoinhibins: endogenous regulators of angiogenesis and vascular function. *Trends Endocrinol. Metab.*, 17,301–307

- 116- Macotela, Y., Aguilar, M.B., Guzmán-Morales, J., Rivera, J.C, Zermeño, C., López-Barrera, F., Nava, G., Lavalle, C., Martínez, G., Clapp, C. (2006) Matrix metalloproteases from chondrocytes generate an antiangiogenic 16kDa prolactin. *J. Cell Sci.*, 119, 1790–1800
- 117- Hilfiker-Kleiner, D., Struman, I., Hoch, M., Podewski, E., Sliwa, K. (2012) 16-kDa prolactin and bromocriptine in postpartum cardiomyopathy. *Curr. Heart Fail.*, 174–182
- 118- Tabruyn, S. P., Nguyen, N.Q.N., Cornet, A. M., Martial, J. A., Struman, I. (2005) The antiangiogenic factor, 16-kDa human prolactin, induces endothelial cell cycle arrest by acting at both the G0–G1 and the G2–M phases. *Mol. Endocrinol.*, 19, 1932–1942
- 119- Gonzalez, C., Corbacho, A.M., Eiserich, J.P., Garcia, C., López-Barrera, F., Morales-Tlalpan, V., Barajas-Espinosa, A., Diaz-Muñoz, M., Rubio, R., Lin, S.H., Martínez de la Escalera, G., Clapp, C. (2004) 16K-prolactin inhibits activation of endothelial nitric oxide synthase, intracellular calcium mobilization, and endothelium-dependent vasorelaxation. *Endocrinology*, 145, 5714–5722.
- 120- Tabruyn, S. P., Sabatel C., Nguyen, N., Verhaeghe, C., Castermans, K., Malvaux, L., Griffioen, A.W., Martial, J.A., Struman, I. (2007) The angiostatic 16K human prolactin overcomes endothelial cell anergy and promotes leukocyte infiltration via nuclear factor- $\kappa$ B activation. *Mol. Endocrinol.*, 21, 1422–1429.
- 121- Bajou, K., Herkenne, S., Thijssen, V.L., D'Amico, S., Nguyen, N.Q., Bouché, A., Tabruyn, S., Srahna, M., Carabin, J.Y., Nivelles, O., Paques, C.,

- Cornelissen, I., León, M., Noel, A., Gils, A., Vinckier, S., Declerck, P.J., Griffioen, A.W., Dewerchin, M., Martial, J.A., Carmeliet, P., Struman, I. (2014) *PAI-1* mediates the antiangiogenic and profibrinolytic effects of 16K prolactin. *Nat. Med.*,20, 741–747
- 122- Ellis, L.A., Picciano, M.F. (1995) Bioactive and immunoreactive prolactin variants in human milk. *Endocrinology*, 136, 2711–2720.
- 123- Mendez, I., Cariño, C., Diaz, L. (2005) La prolactina en el sistema inmunológico: aspectos de síntesis y efectos biológicos. *Revista de Investigación Clínica*, 57, 447-456
- 124- Bernichtein, S., Kinet, S., Jeay, S., Madern, M., Martial, J.A., Kelly, P.A., Goffin, V. (2001) S179D-hPRL, a pseudo-phosphorylated human prolactin analog, is an agonist and not an antagonist. *Endocrinology*, 142, 3950–3963
- 125- Bernard, V., Young, J., Chanson, P., Binart, N. (2015). New insights in prolactin: pathological implications. *Nature Reviews Endocrinology*. *Nature Reviews*, 11, 265-275
- 126- Bole-Feysot, C., Goffin, V., Edery, M., Binart, N., Kelly, P.A. (1998) Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev.*,19, 225–268
- 127- Kelly, P. A., Djiane, J., Postel-Vinay, M. C., Edery, M. (1991) The prolactin/growth hormone receptor family. *Endocr. Rev.*,12, 235–251



- 128- Tanner, J. W., Chen, W., Young, R. L., Longmore, G. D., Shaw, A. S. (1995) The conserved Box 1 motif of cytokine receptors is required for association with JAK kinases. *J. Biol. Chem.*, 270, 6523–6530
- 129- Binart, N., Bachelot, A., Bouilly, J. (2010) Impact of prolactin receptor isoforms on reproduction. *Trends Endocrinol. Metab.*, 21, 362–368
- 130- Kline, J.B., Roehrs, H., Clevenger, C.V. (1999) Functional characterization of the intermediate isoform of the human prolactin receptor. *J Biol Chem.*, 274, 35461–35468
- 131- Hu, Z.Z., Meng, J., Dufau, M.L. (2001). Isolation and characterization of two novel forms of the human prolactin receptor generated by alternative splicing of a newly identified exon 11. *J Biol Chem.*, 276, 41086–41094
- 132- Kline, J.B., Clevenger, C.V. (2001) Identification and characterization of the prolactin-binding protein in human serum and milk. *J Biol Chem.*, 276, 24760–24766
- 133- Dannies, P.S. (2001) A serum prolactin-binding protein: implications for growth hormone. *Trends Endocrinol Metab.*, 12, 427–428
- 134- Lopez-Rincon, G., Gutierrez-Pabello, J.A., Diaz-Otero, F., Munoz-Valle, J.F., Pereira-Suarez, A.L., Estrada-Chavez, C. (2013) *Mycobacterium bovis* infection in cattle induces differential expression of prolactin receptor isoforms in macrophages. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.*, 36, 619–629
- 135- Grattan, D. R., Kokay, I. C. (2008) Prolactin: a pleiotropic neuroendocrine hormone. *J. Neuroendocrinol.*, 20, 752–763

- 136- Wang, H., Gorpudolo, N., Behr, B. (2009) The role of prolactin-and endometriosis associated infertility. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 64, 542-547
- 137- Perdomo Estrada, E., Santana Pérez, F., Padrón Duran, S. (1998) Hiperprolactinemia en la mujer: causas, cuadro clínico y diagnóstico. *Rev Cubana Endocrinol.*, 9,47-52
- 138- Marano, R. J., Ben-Jonathan, N. (2014) Minireview: extrapituitary prolactin: an update on the distribution, regulation, and functions. *Mol. Endocrinol.*, 28, 622–633
- 139- LLamos, S.H. (2006) *Endocrinología en Ginecología 1*, La Habana, Editorial Ciencias médicas, 403 páginas
- 140- Gellersen, B., Kempf, R., Telgmann, R., DiMattia, G. E. (1994) Nonpituitary human prolactin gene transcription is independent of Pit 1 and differentially controlled in lymphocytes and in endometrial stroma. *Mol. Endocrinol.*, 8, 356–373
- 141- Perdomo Estrada, E., Santana Pérez, F., Padrón Duran, S. (1998) Hiperprolactinemia en la mujer: causas, cuadro clínico y diagnóstico. *Revista Cubana Endocrinología*, 9, 47-52
- 142- Andino, N., Bidot, C., Machado, A.J. (1990) La prolactina y la infertilidad femenina. En: Padrón R. *Temas de reproducción femenina*. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 51-98
- 143- Gregorion, G., Bakes, P., Vitoratos, N., Papadias, K., Goumas, K., Chryssicopoulos, A., Creatsas, G. (1999) Evaluation serum prolactin levels

- in patients with endometriosis and infertility. *Gynecol Obstet Invest.*, 48, 48-51
- 144- Esmaeilzadeh, S., Mirabi, P., Basirat, Z., Zeinalzadeh, M., Khafri, S. (2015) Association between endometriosis and hyperprolactinemia in infertile women. *Iran J Reprod Med.*, 13, 155-60
- 145- Panidis, D., Vavilis, D., Rousso, D., Panidour, E., Kalogeropoulos, A. (1992) Provocative tests of prolactin before, during and after long-term Danazol treatment in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol.*, 6, 19–24
- 146- Lima, A.P., Moura, M.D., Rosa e Silva, A.A. (2006) Prolactin and cortisol levels in women with endometriosis. *Braz J Med Biol Res.*, 39, 1121-1127
- 147- Arumugam, K. (1991) Serum prolactin levels in infertile patients with endometriosis. *Malays J Pathol.*, 13, 43–45
- 148- Machida T, Taga, M., Minaguchi, H. (1997) Prolactin secretion in endometriotic patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 72, 89-92
- 149- Asukai, K., Uemura, T., Minaguchi, H. (1993). Occult hyperprolactinemia in infertile women. *Fertil Steril.*, 60, 423–427
- 150- Muse, K., Wilson, E.A., Jawal, M.J. (1982) Prolactin hyperstimulation inresponse to thyrotropin-releasing hormone in patients with endometriosis. *Fertil Steril.*, 38, 419–422
- 151- Novella-Maestre, E., Carda, C., Noguera, I., Ruiz- Sauri, A., Garcia-Velasco, J.A., Simon, C., Pellicer, A. (2009) Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of

- angiogenesis in experimentally induced endometriosis. *Hum Reprod.*, 24, 1025–1035
- 152- Bilibio, J.P., Matte, U., de Conto, E., Genro, V.K., Souza, C.A., Cunha Filho, J.S. (2013) Dopamine receptor D2 genotype (3438) is associated with moderate/severe endometriosis in infertile women in Brazil. *Fertil Steril.*, 99, 1340–1345
- 153- Delgado-Rosas, F., Gómez, R., Ferrero, H. (2011). The effects of ergot and non-ergot-derived dopamine agonists in an experimental mouse model of endometriosis. *Reproduction.*, 142, 745–55.
- 154- Gomez, R., Abad, A., Delgado, F., Tamarit, S., Simon, C., Pellicer, A. (2011) Effects of hyperprolactinemia treatment with the dopamine agonist quinagolide on endometriotic lesions in patients with endometriosis-associated hyperprolactinemia. *Fertil Steril.*, 95, 882- 888
- 155- McLaren, J. (2000). Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod.*, 26, 45–55.
- 156- Goldhar, A.S., Vonderhaar, B.K., Trott, J.F., Hovey, R.C. (2005) Prolactin-induced expression of vascular endothelial growth factor via Egr-1. *Mol Cell Endocrinol.*, 232, 9-19.
- 157- Khan, K.N., Kitajima, M., Hiraki, K. (2010) Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod.*, 25, 642–653
- 158- Hyder, S.M., Nawaz, Z., Chiappetta, C., Stancel, G.M. (2000) Identification of functional estrogen response elements in the gene coding

for the potent angiogenic factor vascular endothelial growth factor. *Cancer Res.*, 60, 3183–90

159- Schaufele, F. (1999) Regulation of estrogen receptor activation of the prolactin enhancer/promoter by antagonistic activation function-2-interacting proteins. *Mol Endocrinol.*, 13,935–945.

160- Marschalek, J., Ott, J., Husslein, H., Kuessel, L., Elhenicky, M., Mayerhofer, K., Franz, M.B. (2015) The impact of GnRH agonists in patients with endometriosis on prolactin and sex hormone levels: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, 195, 156-159.